CRITISCH ONDERZOEK OVER EENIGE OBJECTIEVE METHODEN TER BEPALING VAN DE PROGNOSE BIJ KINDERTUBERCULOSE.

S. B. DE VRIES ROBLES.

CRITISCH ONDERZOEK OVER EENIGE OBJECTIEVE METHODEN TER BEPALING VAN DE PROGNOSE BIJ KINDERTUBERCULOSE.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Dr. J. K. A. WERTHEIM SALOMONSON, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT OP WOENSDAG 10 MEI 1922, DES NAM. 3½ UUR PRECIES, DOOR

SAMUEL BENJAMIN DE VRIES ROBLES, ARTS,
GEBOREN TE PARAMARIBO.

UITGEVERS EN DRUKKERS MIJ. VAN F. VAN ROSSEN, AMSTERDAM.

Aan de nagedachtenis mijner Ouders.

Aan mijn Vrouw.

Al is het ongeveer negen jaar geleden, dat ik tot arts bevorderd werd, is toch de aanbieding van dit proefschrift voor mij een welkome gelegenheid, om een woord van dank te richten tot allen, die tot mijn academische vorming hebben bijgedragen.

Tot U, Hooggeleerde Snapper, Hooggeleerde Promotor, richt ik een woord van oprechten dank voor de groote belangstelling door U voor dit proefschrift getoond en voor de vele nuttige wenken, die ik van U heb mogen ontvangen.

Het is mij een behoefte hier mijn dank te betuigen aan U, Hooggeschatte Leermeester, Zeergeleerde Schippers, die zoo buitengewoon veel hebt bijgedragen en nog dagelijks bijdraagt tot mijn wetenschappelijke vorming. Aan Uwe stuwkracht heb ik het toch voor een groot deel te danken dat dit proefschrift werd voltooid.

Zeergeleerde Cornelia de Lange, ook U zeg ik hartelijk dank voor het vele, dat ik in den loop der jaren, van U heb mogen leeren. Uw groote hulpvaardigheid en eenvoud blijven bij mij steeds in herinnering.

Tenslotte zeg ik allen dank, die mij op eenigerlei wijze hebben bijgestaan in de bewerking van dit proefschrift.

INHOUD.

blz.

Inleiding 1

HOOFDSTUK I:

De bloed-praecipitatie als Tuberculose-diagnosticum en prognosticum . . 3

HOOFDSTUK II:

Veranderingen van het bloedbeeld bij tuberculose 26

HOOFDSTUK III:

De „Eigenharn"-reactie van WILDBOLZ als Tuberculose-prognosticum . 50

HOOFDSTUK IV:

Bloeddrukmetingen als Tuberculose-prognosticum 67

HOOFDSTUK V:

De diazo-reactie en de permangaan-reactie als Tuberculose-prognosticum 74

INLEIDING.

Een ieder, die over een eenigszins langere klinische ervaring de beschikking heeft, weet hoe moeilijk het is, in vele gevallen van tuberculose met eenige mate van zekerheid het verloop van het proces te voorzeggen. Professor P e l, de leermeester van velen onzer, heeft ons toch vaak genoeg op den bekenden „slag om den arm" gewezen. Hoewel wij met ons gereserveerd te uiten, tegenover den buitenstaander een juist standpunt innemen, kan deze manier van voorzegging ons toch geen bevrediging schenken. Hoe vaak gebeurt het toch niet, dat wij de prognose infaust meenen te moeten stellen, terwijl het verder ziekteverloop gunstig is en ons dus in het ongelijk stelt. Ook het omgekeerde is vaak het geval: de prognose wordt gunstig gesteld en het verder verloop overvalt ons als een onaangename verrassing. Heel goed vinden wij dit weergegeven in de beide volgende gevallen:

1. Een jongen van 3 jaar wordt in het Emma-Kinderziekenhuis in buitengewoon ongunstigen toestand opgenomen: Uitgebreide longafwijkingen, uitgebreid infiltraat met exsudaat, hooge intermitteerende temperatuur, jagende pols, slechte eetlust, slechte algemeene toestand, positieve reactie van P i r q u e t. Het kind komt uit een gezin, waarvan de moeder en 6 andere kinderen aan tuberculose zijn overleden. Omdat de prognose infaust gesteld wordt, wordt het kind door den vader naar huis gehaald. Na eenige maanden komt het kind op de polikliniek terug in geheel welvarenden toestand, nadat het,tengevolge van den watersnood in N.-Holland, in buitengewoon ongunstige verhoudingen op een zolderkamertje gedurende ongeveer 3 weken heeft doorgebracht. De reactie van W e i s z en de diazo-reactie, die van te voren positief waren, zijn nu negatief. De laatste

keer, dat het kind op de polikliniek kwam, had het een conjunctivitis phyctaenularis en was overigens volkomen goed. Hier moest dus de infauste prognose herroepen worden.

2. Een meisje van 7 jaar, van wie een zusje aan tuberculose overleden is, is sinds eenige maanden hangerig, eet slecht, is subfebriel; de buik neemt in omvang toe. De reactie van Pirquet is positief en in de buik bevindt zich vrij vocht. De diagnose moest toen gesteld worden op peritonitis tbc. Gezien de omstandigheid, dat peritonitis tuberculosa bij kinderen in het algemeen gunstig verloopt, werd de prognose gunstig gesteld. Het vocht in den buik verdwijnt volkomen, het kind gaat weer goed eten, is vroolijk en gaat na eenige maanden zorgvuldige verpleging weer naar school. Gedurende 3 maanden wordt niets meer van het kind vernomen, totdat op een Zondagochtend de boodschap kwam, dat het kind de vorige avond plotseling niet goed was geworden. Al dien tijd was het kind uitstekend geweest. Thans klaagde het sinds den vorigen avond over hoofdpijn, was wat suffig, had wat gestrabeerd en had een iets vertraagde pols. Het vermoeden op een tuberculeuse meningitis werd uitgesproken en door de lumbaalpunctie bevestigd. De catastrophe was hier dus plotseling gekomen: na eenige weken stierf het kind. Hier waren de reacties van Ehrlich en Weisz steeds negatief.

Dat niet alleen in onze kliniek daarom steeds de behoefte gevoeld wordt naar objectieve methoden, om met meerdere scherpte de prognose te kunnen vaststellen, blijkt nog ten overvloede uit een artikel in het Monat. f. Kh. K. Bd. 22, Hf. 5, blz. 663 van Cieszynski uit Warschau.

Daarom werd het plan opgevat om te trachten met eenige gebruikelijke objectieve methoden de prognose bij eenige tuberculeuse kinderen te benaderen, resp. te bepalen, om daarna te beproeven uit een combinatie van deze objectieve methoden tot de prognosestelling te komen.

HOOFDSTUK I.

De bloed-praecipitatie als Tuberculose-diagnosticum en prognosticum.

Het is van niemand minder dan Robert Koch de groote verdienste, er op te hebben gewezen, dat de agglutinatie-methode voor serumonderzoekingen, bij de tuberculose toepassing zou kunnen vinden. Deze door Koch uitgedachte methode is in de praktijk gebleken onbruikbaar te zijn. Courmont (Lancet No. 4450) zegt toch reeds, dat deze methode alleen bruikbaar is, wanneer de uitkomsten positief zijn. Ook Ruitinga (Diss: Over agglutinatie van tuberkelbacillen ter herkenning van tuberculose, Amsterdam 1901) wijst op het onbetrouwbare van deze methode.

Koch zag ook, dat hij met *gefiltreerde* bacillenemulsies troebelingen kreeg, die de beteekenis van een specifieke reactie hebben; hiermee komt dus ook aan hem de eer toe deze praecipitaties het eerst te hebben gezien en op de beteekenis daarvan te hebben gewezen.

In het Centralblatt für Bakteriologie enz. van 1918, Bd. 81, verscheen van de hand van Fuchs v. Wolfring een artikel over deze bloed-praecipitatie-methode en worden daarin zeer verreikende conclusies getrokken. Deze praecipitatie-methode berust op de volgende opvatting over de immuniteit bij tuberculose, het eerst door Carl Spengler uit Davos gepubliceerd in de Deutsche medizinische Wochenschrift 1912, No. 38 (Tuberculose-Immunblut, Tuberculose-Immunität, Immunblutbehandlung). De voornaamste productie- en ophoopingsplaatsen voor de immuunlichamen zijn de bloedcellen. Hierin zijn deze immuunlichamen in millioenen keeren grootere hoeveelheden aanwezig, dan in het serum. Het serum voert de voor het verbruik alleen noodige hoeveelheden mee, die in hoofdzaak door

de erythrocyten daaraan worden afgestaan en wel voor een deel door antigeen-prikkel, voor een ander deel door haemolyse. Dit verbruik van de aangevoerde hoeveelheden immuunstoffen geschiedt hoofdzakelijk door de witte bloedlichamen en door de bloedplaatjes. Zelf kunnen deze echter geen immuunlichamen maken. De eigenlijke productieplaatsen zijn de roode bloedlichamen, waarin deze stoffen aan de bloedkleurstof gebonden zijn. Samen met zijn assistenten Fuchs v. Wolfring, Rachmaninoff, Rossel, Fuchs, toont Spengler de immuunstoffen aan, waarbij dan tevens als hoofdresultaat verkregen wordt, dat de roode bloedcellen sterk agglutineeren en praecipiteeren, en kan de samenvatting van zijn overige resultaten de volgende zijn: De hoofdproductie- en ophoopingsplaatsen van de tuberculose-immuunlichamen zijn de roode bloedlichamen. In het serum bevinden zich de noodige verbruikshoeveelheden, die op prikkels (antigeen) door de roode bloedlichamen daaraan worden afgestaan, meestal onder sterke haemolyse. De regeneratie in de roode bloedlichamen geschiedt door overproductieve nieuwvorming. De witte bloedlichamen en de bloedplaatjes zijn ophoopingsplaatsen van den 2den rang, maar geen zelfstandige productie-plaatsen. De leucocyten en thrombocyten bevatten meer immuunlichamen dan het serum, doch minder dan de roode bloedlichamen en betrekken deze door middel van het serum van de roode bloedlichamen. De in de cellen opgehoopte hoeveelheden immuunstoffen bedragen het millioenenvoudige van de hoeveelheden in het serum aanwezig.

In de „Traité du Sang" 1921 wordt door Calmette en Breton het volgend overzicht gegeven van Fransche schrijvers over dit onderwerp: Bonnome verkrijgt de extracten, òf van humane òf van bovine tuberkelbacillen, òf van tuberculeuse organen. Hij beweert, niet alleen de diagnose tuberculose daarmee te kunnen stellen, maar ook te kunnen uitmaken of men te doen heeft met het humane of bovine type. Bertarelli heeft deze methode met groot succes toegepast, daarentegen mislukte zij volkomen aan Dammonn en Stefelder, daarna aan Zwich. Deze „praecipitinetest" geeft weinig bruikbare waarden, volgens Szaboky, Stoerck en Porter, omdat de

uitkomsten vaak dezelfde zijn, ook bij gezonde menschen. Bezançon en Serbonnes schrijven aan deze methode geen diagnostische beteekenis toe, maar zeggen, dat bij sterke praecipitaties men moet denken aan een tuberculose, die bezig is te genezen, d. w. z. dus wel prognostische beteekenis. Vincent en Combes hebben de praecipitatie-reactie bestudeerd bij tuberculeuse meningitis en komen tot de conclusie, dat zij niet specifiek is, omdat lues cerebri en febris typhoidea ook dezelfde reactie geven. Vallée en Finzi krijgen ook geen bruikbare gegevens met sera van hypergevaccineerde paarden.

In het kort kunnen de resultaten van de Fransche onderzoekers, onder wie ook Calmette en Massol, áldus samengevat worden: Aan deze methode, hoewel voor de biologie van heel veel waarde, kan nòch voor de diagnose, nòch voor de prognose voorloopig veel beteekenis gehecht worden.

Hier dient onmiddellijk er op gewezen te worden, dat door deze onderzoekers alleen van *sera* werden gebruik gemaakt, en dus niet van het bloed in zijn geheel.

De gezonde mensch is voor tuberculose immuun: in zijn bloed- en andere cellen worden groote hoeveelheden immuunstoffen meegevoerd, die niet zelden, de hoeveelheden in het bloed van kunstmatig-geimmuniseerden aanwezig, nabij komen. Een groot deficit aan bloedimmuunsubstanties, tengevolge van beschadiging van het bloed of de bloed bereidende organen, staat gelijk met een uitgesproken dispositie om ziek te worden.

Uit het medegedeelde volgt ook de conclusie: de immuniteit bij tuberculose is *geen humorale serumimmuniteit,* maar wel een *humoraal-cellulaire bloedimmuniteit.*

Christian en Rosenblatt (Münch. medizinische Wochenschrift No. 39) komen tot dezelfde conclusie als Spengler. Aan Landmann gelukte het niet bij dierproeven de immuunstoffen, volgens Spengler aan te toonen. Aan Brauns (Zeitschrift für Tuberc. Bd. 15) gelukt het, bij de behandeling van tuberculose met kunstmatige pneumothorax, een vermeerdering van de immuunstoffen volgens Spengler aan te toonen. Simon (Zeitschrift für Tuberculose Bd. 15) behandelt menschen met bloedimmuunsubstanties en komt tot de con-

clusie, dat de resultaten nog niet bewijzend zijn. Over dit onderwerp bestaat natuurlijk nog meer literatuur; ik heb gemeend hier alleen op de voornaamste te moeten wijzen.

Fuchs v. Wolfring publiceert in 1912 hare onderzoekingen uit het laboratorium van Spengler (Zeitschrift für Tub. Bd. 18) en zegt in dat artikel o.m. het volgende: In het bloed van ieder mensch bevinden zich praecipitinen tegen de tuberkelbacillen, (T.H. = Typus humanus en T.B. = Typus bovinus), waarvan de curven geheel onafhankelijk van elkaar verloopen en waardoor geen groepreactie aanwezig is. De verhouding van deze praecipitinen bij denzelfden mensch kan zich in op elkaar volgende dagen omkeeren. In de verhouding tusschen de quantitatieve auto-praecipitinen (praecipitinen, die ontstaan, wanneer inplaats van bacillen-emulsies, een carbol-keukenzoutoplossing gebruikt wordt) en de specifieke praecipitinen komt de gelijkheid van het bloed tot uitdrukking. Zoowel specifieke, als auto-praecipitinen komen in het bloed in groote hoeveelheden voor en niet onder 1 : 10000. Hoe hooger de specifieke praecipitatie bij gelijktijdige auto-praecipitatie, des te meer weerstand heeft het organisme tegen tuberculose; hoe lager die waarden zijn, des te minder weerstand heeft het lichaam tegen deze ziekte. De specifieke praecipitinen der gezonden liggen meestal tusschen een verdunning van 1 : 100000 en 1 :10 millioen, terwijl de auto-praecipitinen beneden 1 :1 millioen blijven. Bij tuberculeusen, niet onder den invloed van geneesmiddelen staande, is de specifieke praecipitatie onder 1 : 1 millioen en de auto-praecipitatie nadert de 1 : 10 millioen.

Nadat ongeveer een tiental jaren in de kliniek van Spengler deze methode gebruikt werd, komt Fuchs v. Wolfring tot een tweede publicatie van hare ervaringen in het Centralblatt für Bakteriologie van 1918, Bd. 81. De verkregen resultaten zouden buitengewoon bevredigend zijn. Uit genoemde mededeeling worden de volgende conclusies aangehaald:

1e. de praecipitatie-reactie met opgeloste bloedcellen of met het bloed in zijn geheel, heeft bij tuberculose een diagnostische en prognostische beteekenis.

2e. de graad van de bloedpraecipitatie beantwoordt in het algemeen aan de resistentie tegen tuberculose;

3e. de gezonde mensch, niet vermoeid zijnde, heeft een relatief-lage auto-praecipitatie, naast een hooge specifieke praecipitatie;

4e. de tuberculeus-geïnfecteerde heeft een lage specifieke praecipitatie, terwijl de auto-praecipitatie meestal veel hooger ligt (in sommige gevallen kan deze echter eveneens laag zijn);

5e. hoe grooter het verschil is tusschen de specifieke en de auto-praecipitatie, ten gunste van de laatste, des te ongunstiger is de prognose in een bepaald geval;

6e. de genezingstendens kenmerkt zich daardoor, dat de praecipitine-curve dien van den gezonden mensch nadert;

7e. de dispositie tot het krijgen van tuberculose kenmerkt zich daardoor, dat de praecipitine-curve meer het type van dien van den geïnfecteerde nadert;

8e. de praecipitine-curve bij den gezonden mensch reageert op elke noxe; de verhouding tusschen de specifieke en de auto-praecipitatie is hier het meest karakteristieke, omdat toch de specifieke praecipitinen hier boven de auto-praecipitinen staan, terwijl bij tuberculose het omgekeerde het geval is;

9e. voor de prognose heeft dus deze methode ook veel beteekenis.

Deze zijn de hoofdconclusies, waartoe gekomen wordt. Men ziet hieruit, gelet op deze gevolgtrekkingen, dat een methode zou gevonden zijn, waarmee men met de voorspelling van het verloop van de tuberculose een groote schrede vooruit zou zijn gekomen. Het is mij uit de literatuur niet bekend, dat bij kinderen deze methode systematisch zou zijn toegepast.

Waar men nu in de kinderkliniek telkens met de moeilijkheid te maken heeft, of in een gegeven geval van tuberculose, het verloop gunstig resp. ongunstig zal zijn, leek het mij gewenscht, naast de klinische gegevens, ook deze wijze van onderzoek bij

een aantal kinderen na te gaan en te zien of daarmee bruikbare resultaten te verkrijgen zijn.

De methode, door Fuchs v. Wolfring beschreven, werd in alle onderdeelen gevolgd en luidt als volgt:

Beschrijving van de bloed-praecipitatie-methode.

Voor elk onderzoek heeft men 21 agglutinatiebuisjes noodig. Deze buisjes moeten absoluut helder zijn, zonder vlekken of krassen; doorsnee ¾ c.M. en inhoud 3 c.M³. Deze buisjes worden met verschillende potlooden gemerkt, b.v. rood, blauw en geel. Van iedere kleur zes doorloopende nummers: 1, 2, 3, 4, 5 en 6; de 7e buis wordt gebruikt als contrôle en wordt met een K of 0 gemerkt in de overeenkomstige kleur. In ieder der blauw gemerkte buisjes komt 1 c.M³ *gefiltreerde humane tbc-bacillen-emulsie* als proefvloeistof. Deze emulsie wordt, evenals de bovine tbc-bacillen-emulsie, op de volgende wijze bereid:

Van de Farbwerke vorm. Meister, Lucius & Brüning (Hoechst. a. Main) kan verkregen worden fleschjes inhoudende 100 mgr. fijn gewreven humane en bovine tbc. bacillen. Een afgewogen hoeveelheid, b.v. 20 of 50 mgr., wordt met carbolkeukenzoutoplossing (½ % carbolzuur en 0.8 % keukenzoutoplossing door veelvuldig filtreeren van alle troebelingen ontdaan) in een mortier zorgvuldig fijn gewreven en daarna gemengd, eerst met enkele druppels, dan met meer vloeistof, totdat een verdunning van 1 : 100 verkregen wordt. Daarna centrifugeert men met een handcentrifuge 6 minuten lang, van het bezinksel wordt afgeschonken, en met carbolkeukenzoutoplossing nogmaals 10 × verdund, d. i. 1 : 1000 × verdund. In deze verdunning blijft de vloeistof in de ijskast ongeveer twee weken goed. Naar behoefte wordt nu voor het doen van proeven afgenomen en 10 × verdund, wederom met carbolkeukenzoutoplossing, zoodat de proefvloeistof een verdunning heeft van 1 : 10000 (misschien meer met een emulsie van de stofvormige tbc. bacillen) en daarna gefiltreerd; de vloeistof lijkt dan op water en opalesceert eenigszins.

In ieder der rood gemerkte buisjes komt 1 c.M³ gefiltreerde bovine-bacillen-proefvloeistof, zooals boven gezegd, geheel op dezelfde wijze bereid.

In de geel gemerkte buisjes in elke buis 1 c.M³ van ½% carbolkeukenzoutoplossing zonder t.b.c. bacillen.

De buisjes worden alle in houten statieven geplaatst.

Thans neemt men een klein gegradueerd buisje en doet daarin 1.8 c.M³ ½% carbolkeukenzoutoplossing en daarbij 0.2 c.M³ bloed, opgezogen uit een steekwond uit den vinger van den patiënt (in enkele gevallen werd ook gebruik gemaakt van de mélangeur voor de witte bloedlichamen en verkrijgt men door op de bekende wijze op te zuigen en met carbolkeukenzoutoplossing te vermengen een nauwkeurige verdunning van het bloed van 1 : 10). Het bloed heeft dus een verdunning van 1 : 10.

Dan wordt met een tuberculinespuit met ½ % carbolkeukenzoutoplossing eerst 100 ×, daarna 1000 × verdund. In de drie buisjes (blauw, rood en geel) wordt dan 0.1 c.M³ (met de tuberculinespuit) 1000 × verdund bloed gedaan en daarna deze buisjes in een bekerglas, met een laagje watten op den bodem, geplaatst. In deze buisjes is het bloed dan 10000 × verdund. De in de tuberculinespuit aanwezige vloeistof wordt tot op één deelstreep na uitgespoten, en de spuit met de nieuwe verdunningsvloeistof volgezogen, zoodat men in de spuit een verdunning heeft van 1 : 10000 bloed. Hiervan 0.1 c.M³ in de drie buisjes No. 2 en heeft men dan in deze buisjes een verdunning van 1 : 100000; ook deze buisjes weer in het bekerglas. De tuberculinespuit wordt opnieuw tot op één deelstreep na leeggespoten, en daarna weer met met verdunningsvloeistof volgezogen, de verdunning in de spuit bedraagt dan 1 : 100000; hiervan 0.1 c.M³ in de buisjes No. 3; de verdunning in deze buisjes bedraagt dan 1 : 1 millioen. Hetzelfde wordt met de tuberculinespuit nog drie malen herhaald en telkens 0.1 c.M³ in de betreffende buisjes 4, 5, 6 gedaan, waarin wij dan een verdunning hebben resp. van 1 : 10; 1 : 100; 1 : 1000 millioen. Verdere bloedverdunningen zijn niet noodig. De als verdunningsvloeistof dienende carbolkeukenzoutoplossing moet in 6 verschillende kuipjes klaarstaan, opdat men iedere verdunning uit een versch kuipje kan maken. De met een K. aangeduide buisjes blijven zonder bijmengsel en dienen voor de contrôle van de optredende troebelingen.

In een pot met ¾ L. inhoud, wordt water op 50° C. gebracht;

van dit water wordt in het bekerglas met de daarin staande buisjes voorzichtig ½ tot ¾ ter hoogte van de buisjes bijgedaan. De temperatuur van het water mag niet onder de 40° C. en niet boven de 50° C. zijn, het best op 45° C. Na 10 tot 15 minuten is de praecipitatie tot stand gekomen en bekijkt men dan de troebelingen, het best tegen een donkeren achtergrond. Als het bloed voorzichtig is bijgedaan, dan ziet men op de grens een ring ter breedte van ½ à ¾ c.M. De geringste troebelingen moeten nog als positief beschouwd worden en worden als volgt geprotocoleerd:

Praecipitatie van patiënt X.

	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	pos.	pos.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

Hoe hooger de auto-praecipitatie, des te giftiger is het bloed, vandaar dat de auto-praecipitatie genoemd wordt *de relatieve giftlijn;* ook wordt met een enkel woord er op gewezen, dat de praecipitaties voor de bacillenemulsies *de specifieke praecipitaties* zijn.

Van deze beschreven methode werd in zoover afgeweken, dat alle met dezelfde kleur gemerkte buisjes met een elastieken bandje (dus 7 buisjes) bij elkaar werden gebonden, zoodat zich in het bekerglas bevonden 3 bundeltjes van 7 buisjes elk. Hierdoor werd tijdsbesparing verkregen en konden, na afloop der praecipitaties, de buisjes, zonder veel gezoek, direct in de statieven geplaatst worden.

Volgens deze methode werden nu de volgende beginproeven gedaan.

1e proef: kind van N., oud 2 jaar; diagnose t.b.c. larvata; Pirquet T.H. en T.B. sterk positief. Geen klinisch aantoonbare afwijkingen, alleen nu en dan temperatuursverhoogingen; groeit goed. Uitkomsten van de praecipitaties:

	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	?	?	?
1 : 10 mill.	?	?	?
1 : 100 mill.	?	?	?
1 : 1000 mill.	?	?	?

Bij een verdunning van 1 : 100000 treden nog heel duidelijke troebelingen op, die met groote zekerheid als dusdanig kunnen herkend worden. Na deze verdunning ziet men in de buisjes voor de specifieke praecipitatie heel geringe troebelingen, die geleidelijk in elkaar overgaan, zonder dat met eenige mate van zekerheid een grens te trekken valt. De 6e buis is van de opalesceerende contrôlebuis niet te herkennen. De auto-praecipitatie verloopt geheel als de specifieke praecipitatie: ook hier bij 1 : 100000 duidelijk te herkennen praecipitatie, terwijl bij de sterkere verdunningen geringe wazigheden ontstaan, die men met geen mogelijkheid voor positieve troebelingen kan laten doorgaan. Hier is de contrôlebuis natuurlijk helder.

2e proef: kind van v. d. M., oud 4 jaar, diagnose pleuritis exsudativa; temperatuur in de genezingsperiode met kleine verheffingen, gewicht toenemend. Pirquet T.H. en T.B. sterk positief.

	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	?	?	?
1 : 10 mill.	?	?	?
1 : 100 mill.	?	?	?
1 : 1000 mill.	?	?	?

Bij dezen jongen werden in dezelfde week 3 × de praecipitatie uitgevoerd, met dezelfde uitkomsten.

Wat de praecipitaties aangaat bij de verdunningen sterker dan bij 1 : 100000, kan hetzelfde als bij het vorige kind gezegd worden.

3e proef: kind O., oud 5 jaar, diagnose t.b.c. pulmonum, t.b.c.-bacillen in het sputum; soms perioden van hooge tempera-

tuur, waarbij dan infiltraatverschijnselen in de linker onderkwab komen; tijdens de minder erge ziektedagen duidelijke afwijkingen in de longen en steeds febriele beweging. Pirquet T.H. en T.B. zijn sterk pos. (zie 5e geval).

	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	?	?	?
1 : 10 mill.	?	?	?
1 : 100 mill.	?	?	?
1 : 1000 mill.	?	?	?

Ook kan hier hetzelfde gezegd worden van de troebelingen bij de verdunningen sterker dan bij 1 : 100000.

In de daarop volgende week werden deze praecipitaties nog 3 × uitgevoerd. De uitkomsten waren geheel dezelfde.

4e proef: kind K., oud 5 jaar, diagnose t.b.c. larvata. Temperatuur normaal; gewicht is stijgend; reactie van Pirquet T.H. en T.B. vertraagd, na 5 dagen pas positief.

	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	?	?	?
1 : 10 mill.	?	?	?
1 : 100 mill.	?	?	?
1 : 1000 mill.	?	?	?

Ook van de verdunningen sterker dan bij 1 : 100000 kan hetzelfde als bij de vorige kinderen gezegd worden.

5e proef: kind H., oud 8 jaar, diagnose pleuritis exsudativa; temperatuur normaal; gewicht toenemend; reactie van Pirquet T.H. en T.B. sterk positief. (Zie 6e geval).

	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	?	?	?
1 : 10 mill.	?	?	?
1 : 100 mill.	?	?	?
1 : 1000 mill.	?	?	?

Ook de sterkere verdunningen dan bij 1 : 100000 gedragen zich geheel als bij de vorige kinderen.

Bij een volgende proef bij denzelfden jongen, werden bloedverdunningen gemaakt van 1 : 10000, 1 : 100000, 1 : 200000, 1 : 400000, 1 : 800000, 1 : 1.6 mill., 1 : 3.2 mill., 1 : 6.4 mill. enz.

De uitkomsten hiervan waren de volgende: Tot 1 : 100000 heel duidelijke praecipitaties, daarna weer geleidelijk in elkaar overgaan van de praecipitaties in de daarop volgende verdunningen, zonder dat met zekerheid een grens kan getrokken worden. Hier zijn wel de troebelingen, lager dan bij 1 : 800000, iets sterker dan de troebelingen bij de sterkere verdunningen. Van een duidelijke scherpe grens echter ook thans geen sprake.

Tegen deze methode moest toen aangevoerd worden het bezwaar, dat bij alle mogelijke uitvlokkingsreacties zulk een groote rol speelt, t.w. de individueele factor bij het aflezen der troebelingen. Dit bezwaar geldt hier zeer sterk, omdat bij 1 : 100000 een duidelijke troebeling te zien is, terwijl bij sterkere verdunningen de overgangen onduidelijk worden en niet met zekerheid te zeggen is of er wel van troebelingen sprake kan zijn. Dit bezwaar is des te meer klemmend, omdat Fuchs v. Wolfring toch zegt, dat zelfs de geringste troebelingen voor positief moeten gelden. Fuchs v. Wolfring zegt in haar artikel verder: „in het bloed van ieder mensch zijn praecipitinen aanwezig en wel van alle 3 typen en in wisselende hoeveelheden (onder den invloed van verschillende inwerkingen). In het algemeen kan aangenomen worden, dat de specifieke praecipitatie bij klinisch niet tuberculeusen boven 1 : 1 mill. en bij onbehandelde tuberculose onder 1 : 1 mill. is. De autopraecipitatie is meestal veel hooger dan de specifieke, en wanneer zij lager is, dan is ook de specifieke laag, d. w. z. onder 1 : 1 mill. Bij gezonden wordt de giftlijn (autopraecipitatie) door de lijn van de specifieke praecipitatie bedekt. Wanneer de autopraecipitatie sterker is, en wel blijvend sterker, dan de specifieke praecipitatie, dan moet dit tot een bankroet voeren, n.l. tot het krijgen van tuberculose. Wanneer een tuberculose gunstig zal verloopen resp. in genezingstoestand komt, dan wordt de autopraecipitatie lager, terwijl de specifieke praeci-

pitatie hooger wordt. Bij al deze praecipitaties kan vermoeidheid, hoewel geen blijvenden, toch grooten rol spelen. De autopraecipitatie zou dan sterker zijn dan de specifieke praecipitatie."

Wanneer wij dit alles nu nagaan bij onze onderzochte gevallen, dan zien wij, dat van vermoeidheid bij deze kinderen geen sprake kan zijn. Bij sommige van deze kinderen werd de proef eenige keeren gedaan op verschillende dagen. Het bezwaar van wisselingen in intensiteit van de praecipitaies op verschillende dagen vervalt ook hiermee, gezien het feit, dat de gevonden waarden steeds bij dezelfde grens (1 : 100 duizend) lagen. Ook kon niet aangenomen worden, dat wij te maken zouden hebben met ongunstige gevallen. Klinisch ongunstig konden wij toch alleen geval 3 noemen, terwijl uit de straks te beschrijven onderzoekingen, bij sommige van dezelfde kinderen herhaald, steeds dezelfde waarden werden gevonden. Bovendien werden bij 5 normale kinderen, met negatieve reacties van Pirquet, volgens deze methode de praecipitaties gedaan en werden ook weer dezelfde waarden gevonden: bij 1 : 100000 duidelijke praecipitaties van alle 3 typen, daarna dezelfde uitkomsten, als boven beschreven; dus ook weer hier de moeilijkheid: hebben we na 1 : 100000 nog met praecipitaties te maken, die nog bovendien niet af te grenzen zijn?

Ten overvloede werden in de daarop volgende maand de praecipitaties bij dezelfde kinderen weer uitgevoerd en kan van de uitkomsten weer geheel hetzelfde gezegd worden.

Deze methode was, uitgevoerd, zooals beschreven, in de onderzochte gevallen niet bruikbaar. Daarom werd allereerst zooals reeds in het kort werd medegedeeld, getracht door het maken van verdunningen, gelegen tusschen 1 : 100000 en de daarop volgende verdunningen, de groote sprong van 1 : 100000 op 1 : 1 mill. te verkleinen en met die der daarop volgende verdunningen eveneens.

Bij een 5-tal kinderen werden daarom daartusschen gelegen verdunningen gemaakt en bij sommige van die kinderen de praecipitaties 2 ×, bij andere weer 3 × uitgevoerd. De verdunningen waren eerst 1 : 10000; 1 : 100000; 1 : 200000; 1 : 400000; 1 : 800000; 1 : 1.6 mill.; 1 : 3.2 mill. Toen ook hier na 1 : 100000

onduidelijke, niet te definieeren troebelingen optraden en de geleidelijkheid, waarmee deze in elkaar overgingen, nog gelijkmatiger was dan bij de verdunningen, die verder van elkaar aflagen, en de bezwaren, in plaats van opgeheven te worden nog sterker werden geaccentueerd, werd getracht de verdunningen iets verder van elkaar te houden. Thans werden daarom verdunningen gemaakt van 1 : 10000; 1 : 100000; 1 : 500000; 1 : 1 mill.; 1 : 2 mill.; 1 : 4 mill.; 1 : 8 mill. Van deze praecipitaties bij dezelfde kinderen van zoo straks, uitgevoerd, kan het volgende gezegd worden: ook hier bij alle 3 typen bij 1 : 100000 duidelijke praeciptaties, daarna in de volgende verdunningen onmerkbaar in elkaar overgaande, niet met zekerheid af te grenzen troebelingen (ook hier weer de vraag: zijn deze zeer onduidelijke troebelingen praecipitaties te noemen). In de buisjes 6 voor de specifieke praecipitaties troebelingen, die niet te onderscheiden zijn van de opalescentie in de contrôle-buis.

Als het meest hinderlijke werd, naast de niet scherp af te grenzen troebelingen, het bezwaar gevoeld (bij de specifieke praecipitaties) van de opalescentie in de contrôle-buis.

Het spreekt daarom als het ware vanzelf, dat, nadat de zooeven beschreven wijze van verdunnen, geen oplossing voor de moeilijkheid bracht, getracht werd de grens te vinden van de verdunning van de bacillen-emulsies, waarbij de praecipitaties nog duidelijk optraden, terwijl de opalescentie geen storenden invloed meer hebben zou. Deze grens werd na heel wat mislukkingen, gevonden bij een verdunning van de bacillen-emulsies bij 1 : 100000.

Deze emulsies werden op de volgende wijze gemaakt:

Op de reeds beschreven manier werd de standaard-emulsie gemaakt; de verdunning hiervan is 1 : 1000 en kan de emulsie bij deze verdunning 2 weken in de ijskast goed blijven. De verdere verdunningen moeten telkens kort voor het gebruik daarvan bereid worden.

½ c.M³ van de bacillen-emulsie wordt dan gemengd met 4½ c.M³ carbolkeukenzoutoplossing; men heeft dan een verdunning van 1 : 10000; van deze verdunde emulsie wordt 2 c.M³ vermengd met 18 c.M³ carbolkeukenzoutoplossing; de verdun-

ning bedraagt dan 1 : 100000; daarna wordt de emulsie gefiltreerd.

Voor het maken van absoluut heldere carbolkeukenzoutoplossing, teneinde met glasheldere vloeistoffen de autopraecipitaties uit te voeren, wordt als volgt te werk gegaan: het in den handel verkrijgbaar gedistilleerd water wordt opnieuw in het laboratorium gedistilleerd (dus dubbel gedistilleerd). Het keukenzout en het carbolzuur zijn chemisch-zuiver.

Eerst werden met deze verdunningen en de aldus bereide en 10 × gefiltreerde carbolkeukenzoutoplossing praecipitaties uitgevoerd bij bloedverdunningen van 1 : 10000; 1 : 100000; 1 : 200000; 1 : 400000; 1 : 800000; 1 : 1.6 mill. Hiervan valt hetzelfde te zeggen, als reeds van de vorige praecipitaties werd gezegd: tot en met 1 : 100000 duidelijke praecipitaties voor alle drie typen, daarna niet van elkaar af te grenzen praecipitaties tot 1 : 800000. Tusschen 1 : 800000 en 1.6 mill. geen zichtbaar verschil. De contrôle-buisjes voor de specifieke praecipitaties opalesceeren heel gering en zijn gelijk aan de verdunningen van 1 : 1.6 mill. De contrôle-buisjes voor de autopraecipitatie hebben een glashelderen inhoud en zijn gelijk eveneens aan den inhoud van de verdunningen bij 1 : 1.6 mill.

Bij de daarop volgende praecipitaties werd daarom teruggekeerd tot de oorspronkelijke bloedverdunningen en wel met de bacillen-emulsies van 1 : 100000 en de carbolkeukenzoutoplossing, op de beschreven wijze bereid.

Bij een aantal proeven bij 3 kinderen, niet tuberculeus en met een negatieve reactie van Pirquet, werden bij een bloedverdunning van 1 : 100000 nog voor alle drie typen een duidelijke praecipitatie verkregen. Bij de verdunningen van 1 : 1 mill.; 1 : 10 mill.; 1 : 100 mill.; 1 : 1000 mill. was de vloeistof in de buisjes voor de specifieke praecipitaties even helder als de vloeistof in de contrôle-busjes, die, zooals gezegd, slechts zwak opalesceeren. Bij 1 : 100000 was thans de afgrenzing duidelijk te maken. Bij deze verdunning een heel duidelijke troebeling, daarna geen zichtbare of twijfelachtige troebeling meer. In de buisjes voor de autopraecipitaties speelt zich hetzelfde af. Ook hier nog heel duidelijke praecipitaties bij 1 : 100000 en daarna geen zichtbare

of twijfelachtige troebelingen bij de verdunningen daarop volgende.

Hiermee waren dus resultaten bereikt, waarmee de beoordeeling van de optredende praecipitaties weinig of geen moeilijkheden meer opleverde en kon worden overgegaan tot het systematisch doen van praecipitaties bij tuberculeuse kinderen.

Wanneer dan ook in het nu volgende over deze praecipitaties wordt gesproken, dan zijn deze alle uitgevoerd met gefiltreerde bacillen-emulsies bij een verdunning van 1 : 100000 en met de op boven beschreven wijze bereide carbolkeukenzoutoplossing. De bloedverdunningen zijn dan ook de reeds genoemde.

1e geval: Kind v. T.; diagnose t.b.c. van de bronchiale lymphklieren; het kind is 7 jaar oud, de eetlust is vrij goed, het gewicht neemt wekelijks 1 à 2 ons toe; Pirquet T.H. en T.B. sterk positief; in het begin temperatuur subfebriel, later afebriel; de afwijkingen nemen tijdens de verpleging in intensiteit en extensiteit af. Klinische prognose: dubia naar den gunstigen kant.

2 Februari:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

4 Februari: als op 2 Februari.
6 Februari: als op 2 Februari.
2 Mei: als op 2 Februari.
4 Mei: als op 2 Februari.

2e geval: Kind d. l. P.; diagnose: t.b.c. pulmonum; eetlust wisselend; het kind is 9 jaar oud; Pirquet T.H. en T.B. bij herhaling negatief; Mantoux positief; temperatuur steeds subfebriel, na eenige maanden verpleging pas afebriel; toen beter gaan eten en gewicht langzaam stijgend; in de linker onderkwab blijven echter steeds afwijkingen bestaan, ook bij vertrek naar een vacantie-kolonie. d'Espine positief tot voorbij den tweeden borstwervel. Prognose: dubia.

16 Februari:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

Op 28 Februari, 7 Maart, 14 Maart, 4 April zijn de praecipitaties als op 16 Februari.

3e geval: Kind B.; diagnose: pleuritis exsudativa; het kind is 9 jaar oud, de eetlust is gedurende vele maanden slecht, later wordt deze beter, na verwijdering van 180 c.M^3 vocht gaan de verschijnselen terug, maar het kind houdt bij ontslag nog symptomen van pleura-schwarte. Het gewicht blijft ook maanden lang stationair en gaat pas, nadat de eetlust beter wordt, stijgen. Pirquet T.H. en T.B. sterk positief. Prognose: eerst dubia, later goed.

11 Februari:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

16 Maart: als op 11 Februari.

4e geval: Kind E.; diagnose t.b.c. pulmonum; vooral van de linkerlong; d.' Espine tot 5en borstwervel; Adam Smith; de afwijkingen blijven gedurende het geheele verblijf in het ziekenhuis stationair; het kind eet slecht, koortst voortdurend; komt weinig of niet aan in gewicht. Pirquet T.H. en T.B. sterk positief. Prognose: dubia naar den slechten kant.

18 Februari:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

5e geval: Kind. O. Bij dit kind werd de 3e voorbereidende proef genomen en wordt voor de verkorte ziektegeschiedenis daarheen verwezen. Hier moest de klinische prognose ongunstig gesteld worden.

25 Februari:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

Op 2 en op 9 Maart als op 25 Februari.

6e geval: Kind H.; diagnose: pleuritis exsudativa; eerst opgenomen geweest wegens klompvoeten, krijgt in het ziekenhuis een groot exsudaat, dat na punctie en onder salicyltherapie vrij snel verdwijnt, met als rest een pleura-schwarte. Het kind is 8 jaar oud; de eetlust steeds vrij goed geweest. Na genezing van pleuritis-exsudaat snelle gewichtstoeneming, en weinig temperatuursverhooging. Prognose: gunstig.

4 Maart:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

7e geval: Kind R.; diagnose: t.b.c. larvata; het kind is 6 jaar oud. Geen duidelijke longlocalisatie. Pirquet alleen voor T.B. duidelijk geweest; temperatuur eerst subfebriel, naderhand afebriel; gewicht elke week stijgend. Prognose: gunstig.

18 Maart:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

8e geval: Kind P.; diagnose: gonitis t.b.c., temperatuur wisselend; in den laatsten tijd afebriel; eetlust vrij goed; Pirquet T.H. en T.B. positief. Prognose: dubia, naar den gunstigen kant.

18 Maart.	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

9e geval: Kind G.; diagnose: gonitis t.b.c., met fistelvorming later, temperatuur meestal subfebriel geweest, gewicht slechts langzaam stijgend, eetlust wisselend; eenige maanden voor ontslag fistels genezen; in gips naar huis; Pirquet T.H. en T.B. positief. Prognose: dubia, naar den gunstigen kant.

21 Maart:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

10e geval Kind A.; diagnose: t.b.c. larvata, geen duidelijke localisatie; oud 3 jaar; af en toe bronchitis; maakt een pneumonie door in het ziekenhuis, met pneumococcen-abcessen in de huid; temperatuur buiten deze periode meestal afebriel; gewicht geregeld toenemend; Pirquet T.H. en T.B. sterk positief. Prognose: gunstig.

1 : 10000	pos.	pos.	pos.
23 Maart:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

11e geval: Kind S.; diagnose: spondylitis t.b.c. met abcesvorming; temperatuur vaak febriel, in den laatsten tijd iets minder hoog; oud 5 jaar; algemeene toestand en eetlust langzaam vooruitgaande; nachtzweet; Mantoux sterk positief; gewicht langzaam stijgend. Prognose: dubia.

23 Maart:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

12e geval: Kind B.; diagnose: t.b.c. coxitis; het kind is 5 jaar oud; vaak febriele beweging; eetlust gaat; laatste dagen angina met braken; Pirquet T.H. en T.B. sterk positief; gewicht in het algemeen langzaam toenemend. Prognose: dubia naar den gunstigen kant.

30 Maart:	T.H.	T..B	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

13e geval: Kind N.; diagnose: t.b.c. coxitis; oud 5 jaar; temperatuur soms wat verhoogd, anders afebriel; eetlust goed, komt geregeld aan; Pirquet T.H. en T.B. sterk positief. Prognose: gunstig.

30 Maart:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

14e geval: Kind U.; diagnose: spondylitis t.b.c. met abscesvorming; het kind is 11 jaar oud; Pirquet T.H. en T.B. pos.; temperatuur nagenoeg steeds normaal; Albée-operatie; eet vrij goed; laatsten tijd, wegens begrijpelijke redenen, weinig gewogen. Genezen naar vacantie-kolonie gegaan. Prognose: gunstig.

6 April:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

15e geval: Kind L.; diagnose coxitis t.b.c.; het kind is 6 jaar oud; werd in het ziekenhuis 1½ jaar verpleegd; in het begin temperatuursverhooging, op het eind van de verpleging pas afebriel; de eetlust is meestal goed; wegens rekverband niet vaak gewogen; algemeene toestand vrij goed; Pirquet T.H. en T.B. posifief. Prognose: gunstig.

13 April:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

16e geval: Kind S.; diagnose: t.b.c. peritonei; oud 2 jaar; groeit slecht; eet slecht; tumoren in den buik; temperatuur verhoogd; Pirquet T.H. en T.B. positief; tuberculiden. Prognose: dubia, naar den slechten kant.

18 April:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

17e geval: Kind P.; diagnose: bronchiaalklier t.b.c. Het kind is 4 maanden oud, koortst steeds, krijgt 2 maanden na opneming meningitis t.b.c., waaraan het succombeert. Kwam eerst wat aan, later sterke gewichtsdaling; Pirquet T.H. en T.B. positief. Prognose: ongunstig.

18 April:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

18e geval: Kind G.; diagnose t.b.c. larvata; geen duidelijke localisatie; eet goed; komt geregeld aan; steeds afebriel; Pirquet T.H. en T.B. positief. Prognose: gunstig.

20 April:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

19e geval: Kind D.; diagnose: t.b.c. larvata; oud 5 jaar; groeit langzaam; wisselende eetlust; temperatuur subfebriel; Pirquet T.H. en T.B. positief; naar vacantie-kolonie. Prognose: dubia, naar den gunstigen kant.

20 April:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

20e geval: Kind K.; diagnose: bronchiaalklier t.b.c.; het kind is 6 maanden oud; druk op den rechter hoofdbronchus; vaak

braken, eetlust slecht; voortdurend subfebriel; laatsten tijd ontwikkelt zich een vrij sterke rachitis; de afwijkingen blijven stationnair; komt ook in den laatsten tijd vrij geregeld aan; Pirquet T.H. en T.B. positief. Prognose: dubia, naar den ongunstigen kant.

25 April:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

Op 27 en 29 April uitkomsten als op 25 April.

21e geval: Kind t. L.; diagnose: peritonitis t.b.c.; oud 8½ jaar; bij opneming ascitis met hooge temperaturen; na 1 maand afebriel en na 2 maanden geen vocht meer aan te toonen; eet vrij goed, groeit goed; Pirquet T.H. en T.B. positief. Prognose: dubia, naar den gunstigen kant.

27 April:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

22e geval: Kind L.; diagnose: t.b.c. larvata; geen duidelijke localisatie; eetlust steeds goed; groeit goed; afebriel, behalve tijdens een malaria-aanval, dien ze doormaakt; oud 7½ jaar; Pirquet T.H. en T.B. positief. Prognose: gunstig.

29 April:	T.H.	T.B.	autopraec.
1 : 10000	pos.	pos.	pos.
1 : 100000	pos.	pos.	pos.
1 : 1 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 10 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 100 mill.	neg.	neg.	neg.
1 : 1000 mill.	neg.	neg.	neg.

Bij 22 kinderen werden dus de bloedpraecipitaties uitgevoerd; voor de specifieke reacties met een bacillen-emulsie, 10 maal sterker verdund dan door Fuchs v. Wolfring gebruikt, maar toch nog bij deze verdunning in de contrôle-buisjes opalesceerend. De autopraecipitaties werden op geheel dezelfde wijze uitgevoerd; alleen werd met dubbel gedistilleerd water gewerkt.

Zoowel voor de specifieke praecipitaties, als voor de autopraecipitaties werden bij 1 : 100000 nog zeer duidelijke troebelingen gevonden, terwijl bij de sterkere verdunningen geen troebelingen meer optraden. Bij sommige der kinderen werden de praecipitaties meer dan eens uitgevoerd. Zoowel voor de autopraecipitaties als voor de specifieke praecipitaties werd dus de grens gevonden van de uitvlokking bij 1 : 100000. De tuberkelbacillen-emulsies hebben dus in de gebruikte verdunningen geen duidelijker invloed op de uitvlokking uitgeoefend, dan de carbolkeukenzoutoplossing.

Gelet op de zeer vèrreikende conclusies, die door Fuchs v. Wolfring worden getrokken en waarop in het begin met nadruk werd gewezen, kom ik dan ook tot de volgende conclusie:

De bloedpraecipitatie-methode, als tuberculose-diagnosticum en prognosticum, is in haar tegenwoordigen vorm, met de daarbij gebruikte verdunningen, in de kindergeneeskunde niet bruikbaar.

HOOFDSTUK II.

Veranderingen van het bloedbeeld bij tuberculose.

De bestudeering van de veranderingen van het roode bloedbeeld bij tuberculose, zou in sommige gevallen eene diagnostische en prognostische beteekenis hebben. Deze gevallen zijn echter zóó zeldzaam, dat men in het algemeen moet toegeven, dat het onderzoek van dit roode bloedbeeld voor de diagnose weinig waarde en voor de prognose geringe beteekenis heeft. De tuberculose ontplooit geen specifieke werking op de roode bloedlichamen. Het aantal roode bloedlichamen wordt beïnvloed door den min of meerderen langen duur van het proces, en kan tijdelijk kleiner worden door bijkomstige symptomen (haemoptoë) of blijvend hooger worden (hyperglobulie der dyspnoischen; bij tuberculose met miltvergrooting). Het aantal roode bloedlichamen is echter in den regel weinig veranderd; van Noorden heeft aangetoond, dat het weinig beneden 20 % daalt, hoewel men moet toegeven, dat uitzonderingsgevallen bekend zijn, waarbij men soms een sterke daling in korten tijd ziet (Malassez). Ook vindt men vaak een hyperglobulie bij phthisis fibrosa en wil men hieraan een gunstige prognose verbinden. Men moet echter voorzichtig zijn met zijn appreciatie, omdat men toch rekening dient te houden met het vochtverlies bij febriele tuberculose, bij tuberculose met sterke dyspnoë, met diarrhoë en bij toestanden met sterke emaciatie.

De vorm van de roode bloedlichamen is normaal, bij uitzondering ziet men gedegenereerde vormen.

Het haemoglobine-gehalte is in het algemeen verminderd; deze vermindering houdt verband met den ernst en den duur van het ziekteproces. Het spreekt vanzelf, dat bij haemoptoë een acute daling optreedt. „De tuberculose débuteert met een anaemie". (Dabosta, Appelbaum).

Hoewel de studie van de veranderingen van het witte bloedbeeld geen zekere diagnostische beteekenis heeft, heeft zij voor de prognose wel waarde:

1e. De vormen van heel langzaam verloopende tuberculose, de phthisis fibrosa, waarbij dus de prognose vrij gunstig is, zijn gekarakteriseerd door een „formule de résistance" (Richard), bestaande in een geringe leucocytose en een lymphocytose met geringe eosinophilie.

2e. De meer virulent verloopende vormen geven een zoogenaamde „formule de défense". Men krijgt dan een intensieve reactie van het bloed, min of meer gekenmerkt door een polynucleose, mononucleose en vermindering der lymphocyten en der eosinophielen.

3e. De meer letaal verloopende vormen hebben een „formule de déchéance", waarbij men krijgt een hyperleucocytose met een sterke polynucleose, verdwijnen der eosinophielen en het optreden van degeneratie-vormen.

Door herhaaldelijk bloedonderzoek zou men dus kunnen bepalen met welken vorm van tuberculose men te doen heeft.

Pavillard, de Claude, Zaky hebben van Fransche zijde over dit onderwerp gewerkt en komen tot de bovenstaande conclusies.

Grootere beteekenis heeft het witte bloedbeeld gekregen, sinds Arneth in 1905 de formule van de witte bloedcellen opstelt naar het aantal kerndeelen, die zich in de cellen bevinden. Arneth onderscheidt n.l. 5 klassen van leucocyten, naar gelang zich daarin 1, 2, 3, 4 of 5 kernfragmenten bevinden. In Frankrijk hebben Arloing en Geüty zich met deze methode bezig gehouden en komen tot dezelfde opvatting als Arneth en wel, dat, naarmate het proces ernstiger is, men een vermeerdering krijgt in de 1e en 2e klasse.

De vraag of het bloedbeeld bij tuberculeuse kinderen dezelfde veranderingen ondergaat, als bij volwassenen, zooals daarstraks medegedeeld, heeft niet zoo vaak een punt van onderzoek uitgemaakt. De literatuur, die dan ook in de kindergeneeskunde over dit onderwerp bestaat, is lang niet zoo omvangrijk als bij volwassenen. Toch is dit vraagstuk ook hier niet van belang

ontbloot, eensdeels om te zien of voor de prognose daaruit conclusies zijn te trekken, anderdeels om na te gaan of de formule dezelfde afwijkingen vertoont van den norm, als bij volwassenen.

Alvorens echter te kunnen spreken over afwijkingen van het normale, moet men eerst weten hoe de bloedformule is bij normale kinderen op verschillende leeftijden.

Carstanjen geeft de volgende verhoudingen aan, berekend als gemiddelden uit een groot materiaal. (Wie erhalten sich die prozentuellen Verhältnissen verschiedener weiszer Blutkörperchen unter normalen Umständen. Jahrb. 52).

Leeft.	polynucl. neutr.	lymph.	overg. v.	gr. mono.	eosinoph.
1—2 jaar	41.99 %	47 %	7.52 %	0.45 %	3.04 %
2—3 „	48.23	38.45	8.72	0.7	3.9
3—4 „	52.63	33.2	7.95	0.48	5.74
4—5 „	60.98	25.08	7.28	0.35	6.3
5—6 „	55.39	31.04	6.85	0.5	6.22
6—7 „	57.75	30.28	8.04	0.59	3.34
7—8 „	60.58	27.98	7.29	0.46	3.69
8—9 „	58.55	27.98	7.51	0.43	5.53
9—10 „	56.99	28.43	8.73	0.32	5.53
10—11 „	51.86	33.03	7.36	0.44	7.31
11—12 „	60.67	28.26	7.54	0.43	3.1
12—13 „	53.79	33.25	8.81	0.58	3.57
13—14 „	62.82	25.88	6.92	0.22	4.16
14—15 „	56.45	28.22	8.87	0.6	5.86

In het Monatschrift für Kinderheilk. 1911 Bd. X, No. 1, publiceert Hirschfeld een artikel over de verhouding van de witte bloedlichamen bij tuberculeuse kinderen.

Het resultaat van de tellingen van de schrijfster zijn:

Bij tuberculose der interne organen:

1e. In gunstige gevallen van long- en pleura-t.b.c. een lymphocytose met een normaal of gestegen aantal eosinophielen.

2e. in prognostisch ongunstige gevallen: overwegend polynucleaire neutrophielen, daling der eosinophielen.

Bij hooge koorts kunnen de eosinophielen vaak geheel ontbreken. Ook nog vermeerdering van de groote mono's en vermindering van de overgangsvormen.

Conclusie: bij pleura- en longtuberculose weinig of geen verschil met de formule bij volwassenen. Tot deze zelfde conclusie komen ook Steffen en Rubino.

Bij been- en gewrichtstuberculose:

1e. aantal leucocyten verhoogd, vaak heel sterk;
2e. vermeerdering der lymphocyten bij gevallen met gunstigen tendens;
3e. overwegen der neutrophiele polymorphkernigen in de stationaire en ongunstige gevallen;
4e. eosinophielen weinig of geen beteekenis.

Bij scrofulose:

1e. aantal leucocyten niet aanmerkelijk verhoogd;
2e. tendens tot lymphocytose;
3e. vaak eosinophilie (zou het hierbij vaak bestaande eczeem geen overwegenden rol spelen?).

In het artikel de Rilievi di citologica ematica nei vari stadi della tuberculosi infantile, Gazz. internaz. di med. Jg. 1914, No. 18 en 19, beschrijft Maggiore uitgebreide bloedonderzoekingen, bij kinderen gedaan, en komt tot de volgende conclusies: Geen stadium en geen vorm van tuberculose geeft een typisch bloedbeeld; naast gevallen met normaal bloed komen gevallen voor met vermindering van het haemoglobinegehalte en van het aantal roode bloedlichamen. Het aantal witte bloedlichamen is meestal normaal of vermeerderd, bijna nooit verminderd. Zoowel bij zuigelingen, als bij grootere kinderen, vindt men een vermeerdering der mononucleaire elementen, ten koste der polynucleaire. Vaak geldt ditzelfde ook voor de overgangsvormen. De basophiele cellen zijn meestal verminderd of in normaal aantal voorhanden. De eosinophiele elementen zijn slechts bij uitzondering vermeerderd, in den regel bereiken zij normale waarden. In gevallen, waarbij het haemoglobinegehalte en het aantal roode bloedlichamen verminderd is, en wel in sterke mate, ziet men soms polychromasie, anisocytose en slechts bij groote uitzondering myelocyten.

In de Journ. de physiol. et de pathol. génér. Bd. 18 1920,

No. 4, behandelt André Dufour het eosinophiele bloedbeeld bij een aantal tuberculeuse kinderen (Variations de la teneur sanguine en éosinophiles dans la tuberculose latente et les tuberculoses externes). Het physiologisch gemiddelde bij 100 kinderen met negatieve huidreactie bedraagt voor de eosinophielen 3.9 %, bij kinderen met een positieve huidreactie 4.7 %, bij lymphklieraandoening 4.6 %, bij been- en gewrichtstuberlose 3.7 %, bij huidtuberculose 3.4 %, bij bronchiaalkliertuberculose 2.5 %. Uit zijn onderzoekingen komt hij tot de conclusie, dat bij vormen van chirurgische tuberculose met een uitgesproken eosinophilie, de genezingstendens grooter is.

In de Fol. Med. Jg. 6. 1920, No. 9 en 14, beschrijft Raffaele Leone het bloedbeeld, volgens Arneth bij tuberculeuse kinderen (Sul valore di polimorfonucleati neutrofili nell. infezioni tubercolare). Hij onderzocht volgens het Arnethsche schema, evenals volgens de modificatie van Sabrazê. Hoe ongunstiger de prognose van het ziekteproces is, des te sterker is de verschuiving van het bloedbeeld naar links. Vaak gaat het daarbij niet zoozeer om jonge, onrijpe vormen van polymorphkernigen, als wel om beschadigde, in de ontwikkeling gestoorde, elementen.

G. Riedel beschrijft in het Dtsch. Zeitsch. f. Chirur. Bd. 158 1920, H. 5/6, bloedonderzoekingen bij 55 gevallen van chirurgische tuberculose, meestal been- en gewrichtstuberculose. (Das Blutbild bei chirurgischer Tuberculose). Het haemoglobinegehalte en het aantal roode bloedlichamen was iets gedaald, doch veel minder dan men zou verwachten bij deze bleeke kinderen. Het aantal witte bloedcellen was meestal iets verhoogd, zeer vaak een relatieve en absolute vermeerdering der lymphocyten, naast een vermindering der neutrophielen. Deze verhouding wijst op een gunstige prognose, terwijl in ernstige gevallen zich een absolute neutrophiele leucocytose met lymphopenie en absolute eosinopenie ontwikkelt.

Met de mededeeling van het bovenstaande heb ik de voornaamste, op dit gebied bestaande studies bij kindertuberculose weergegeven, en kan men in het algemeen zeggen, dat het bloedbeeld bij tuberculeuse kinderen, zich, behoudens eenige onbeteekenende verschillen, gedraagt, zooals de in grove trekken be-

schreven veranderingen van het bloedbeeld bij volwassen tuberculoselijders.

Een aantal tuberculeuse kinderen werden door mij onderzocht en daarbij nagegaan of bij een minder goede klinische prognosestelling het bloedbeeld zich op de zooeven beschreven wijze gedroeg, resp. of men uit de gewijzigde verhoudingen van de bloedformule, prognostische gevolgtrekkingen kon maken.

1e geval: Jongen B., oud 9 jaar; diagnose: pleuritis exsudativa op tuberculeusen bodem; na een ziekteperiode van eenige maanden, snelle verbetering. Klinische prognosestelling: gunstig.

Haemoglobinegehalte Sahli: 64.
Aantal witte bloedlichamen: 8000.
Aantal roode bloedlichamen: 5680000.
Lymphocyten: 48 %.
Overgangsvormen: 4½ %.
Neutrophielen: 45½ %.
Basophielen: —
Eosinophielen: 2½ %.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	15%	30%	45%	10%	—

Hier vindt men dus een geringe vermindering van het haemoglobinegehalte, een geringe vermeerdering van het aantal roode bloedlichamen, een duidelijke lymphocytose ten koste van de neutrophielen en voor een gering deel van de overgangsvormen. De eosinophielen zijn iets verminderd.

2e geval: Jongen S., oud 5 jaar; diagnose: spondylitis t.b.c. met abscesvorming. Ziekteproces en algemeene toestand verbeterende. Prognose: dubia, naar den gunstigen kant.

Haemoglobinegehalte: 58.
Aantal witte bloedlichamen: 8800.
Aantal roode bloedlichamen: 4400000.
Lymphocyten: 42½ %.
Overgangsvormen: 2½ %.
Neutrophielen: 52½ %.
Basophielen: —
Eosinophielen: 2½ %.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	4%	46%	46%	4%	—

Bij een tweede telling, drie maanden daarna verricht, bij vooruitgaanden toestand, werden de volgende cijfers gevonden:

Lymphocyten: 52%.
Overgangsvormen: 6%.
Neutrophielen: 38%.
Basophielen: 1%.
Eosinophielen: 3%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	6%	45%	38%	11%	—

Hier wordt dus gevonden: vermindering van het haemoglobinegehalte, geringe vermindering van het aantal roode bloedlichamen, duidelijke lymphocytose ten koste van de overgangsvormen, neutrophielen en eosinophielen.

3e geval: Jongen B., oud 6 jaar; diagnose: spondylitis t.b.c. Na operatie van Albee, snelle verbetering. Prognose: dubia naar den gunstigen kant.

Haemoglobinegehalte: 52%.
Aantal witte bloedlichamen: 7200.
Aantal roode bloedlichamen: 4880000.
Neutrophielen: 58%.
Overgangsvormen: 4%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 2½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	5%	40%	50%	5%	—

Tweede telling na 2 maanden:

Lymphocyten: 30%.
Overgangsvormen: 3%.
Neutrophielen: 65%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 2%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	10%	38%	49%	2½%	½%

Hier dus neiging tot polynucleose en vermindering van het aantal overgangsvormen en eosinophielen.

4e geval: Jongen N., oud 5 jaar; diagnose: coxitis tuberculosa; algemeene toestand eerst achteruitgaande, daarna verbeterende. Prognose: dubia, naar den gunstigen kant.

Haemoglobinegehalte: 52.
Aantal witte bloedlichamen: 11000.
Aantal roode bloedlichamen: 5120000.
Lymphocyten: 45%.
Overgangsvormen: 2½%.
Neutrophielen: 49%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 3½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	10%	40%	40%	10%	—

Bij een tweede telling, eenige maanden daarna verricht, bij steeds vooruitgaanden toestand, werden de volgende cijfers gevonden:

Lymphocyten: 38%.
Overgangsvormen: 3½%.
Neutrophielen: 54%.
Basophielen: 2%.
Eosinophielen: 2½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	7%	39%	43%	10%	1%

Conclusie: hier wordt dus gevonden: vermindering van het haemoglobine-gehalte, geringe leucocytose (hierbij moet tevens op den febrielen toestand worden gewezen), geringe lymphocytose, ten koste van de overgangsvormen, neutrophielen en eosinophielen; verder geringe vermindering der neutrophielen.

5e geval: Jongen K., oud 7 maanden; diagnose: bronchiaalkliertuberculose; steeds febriel; toestand achteruitgaande of eenigen tijd onveranderd blijvende. Prognose: ongunstig.

Haemoglobinegehalte: 68%.
Aantal witte bloedlichamen: 9000.
Aantal roode bloedlichamen: 4400000.
Lymphocyten: 63%.
Overgangsvormen: 3½%.
Neutrophielen: 32%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 1½%.
Türksche vormen: 1 cel.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	15%	40%	55%	—	—

De telling, 4 maanden daarna, gaf als resultaat de volgende cijfers:

Haemoglobinegehalte: 65%.
Aantal witte bloedlichamen: 12500.
Aantal roode bloedlichamen: 4400000.
Lymphocyten: 50%.
Overgangsvormen: 3%.
Neutrophielen: 40%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 7%.
Myclocyten: 2 cellen.
Türksche vormen: 2 cellen.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	12%	48%	30%	10%	—

Bij een telling, 3 weken na de vorige telling verricht, werd de volgende celformule gevonden:

Lymphocyten: 60%.
Overgangsvormen: 5%.
Neutrophielen: 30%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 5%.
Geen abnormale celelementen.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	10%	40%	45%	5%	—

Conclusie: bij dit kind, waarbij men dus de prognose in het algemeen ongunstig moest stellen, werd gevonden een geringe lymphocytose, vermindering der neutrophielen, het optreden van abnormale celvormen naast een vermindering van het haemoglobinegehalte en der roode bloedlichamen; een duidelijke vermindering der eosinophielen werd bij de volgende tellingen niet gevonden.

6e geval: Jongen E., oud 7 jaar; diagnose: tuberculosis pulmonum; gewichtsstilstand; longafwijkingen sinds vele maanden onveranderd; steeds febriel; milt vergroot. Prognose: ongunstig.

Haemoglobinegehalte: 60%.
Aantal witte bloedlichamen: 15000.
Aantal roode bloedlichamen: 6320000.
Lymphocyten: 51%.
Overgangsvormen: 4%.
Neutrophielen: 42½%.
Basophielen: ½%.
Eosinophielen: 2%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	12%	38%	40%	8%	2%

De telling, 4 maanden daarna verricht:
Lymphocyten: 36%.
Overgangsvormen: 2½%.
Neutrophielen: 57½%.
Basophielen: ½%.
Eosinophielen: 3½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	6%	40%	47%	6%	1%

Conclusie: bij dezen jongen, met een vrijwel stationaire tuberculose, werd gevonden hyperglobulie, vermindering van het haemoglobinegehalte, duidelijke lymphocytose, vermindering

van het aantal overgangsvormen en eosinophielen en bovendien van het aantal neutrophielen.

7e geval: Jongen R., oud 4 jaar; diagnose: spondylitis tuberculosa met abcesvorming; toestand sinds jaren onveranderd; vaak koortsend. Prognose: dubia, naar den gunstigen kant.

Haemoblinegehalte: 50%.
Aantal witte bloedlichamen: 12100.
Aantal roode bloedlichamen: 4650000.
Lymphocyten: 30%.
Overgangsvormen: 4½%.
Neutrophielen: 60½%.
Basophielen: 1½%.
Eosinophielen: 3½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	5%	50%	42½%	2½%	—

De telling, twee maanden daarna, gaf de volgende cijfers:

Lymphocyten: 50%.
Overgangsvormen: 3½%.
Neutrophielen: 45%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 1½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	8%	42%	47%	2%	—

Conclusie: eerst werd gevonden, bij een verminderd haemoglobinegehalte en aantal roode bloedlichamen, een eenigszins te hoog aantal neutrophielen, daarna een vermindering van het aantal neutrophielen en een vermeerdering van het aantal lymphocyten.

Hier moet direct bij vermeld worden, dat bij de laatste telling de toestand van het kind sterk vooruitgaande was.

8e geval: Meisje L., oud 7 jaar; diagnose: tuberculosis pulmonum met cavernevorming; steeds koortsend; toestand achteruitgaande. Prognose: ongunstig.

Haemoblinegehalte: 58%.

Aantal witte bloedlichamen: 13200.
Aantal roode bloedlichamen: 4160000.
Lymphocyten: 32%.
Overgangsvormen: 3%.
Neutrophielen: 57½%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 7½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	15%	50%	30%	5%	—

De volgende telling werd na 5 maanden verricht, nadat de algemeene toestand zich belangrijk in achteruitgaanden zin had gewijzigd.

Lymphocyten: 33%.
Overgangsvormen: 2%.
Neutrophielen: 61%.
Basophielen: 1%.
Eosinophielen: 3%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	12%	60%	24%	4%	—

Bij dit ongunstig geval van longtuberculose bij een kind (een vorm van tuberculose, die bij kinderen zeer vaak ongunstig verloopt), werd beide keeren een bloedbeeld gevonden, dat niet veel van den norm afwijkt, alleen in het laatste geval werd een te klein aantal eosinophielen geteld.

9e geval: Meisje S., oud 5 jaar; diagnose: scrofulose; algemeen toestand langzaam, doch steeds vooruitgaande. Prognose: gunstig.

Haemoglobinegehalte: 55%.
Aantal witte bloedlichamen: 11200.
Aantal roode bloedlichamen: 4200000.
Lymphocyten: 49%.
Overgangsvormen: 4½%.
Neutrophielen: 40%.
Basophielen: 1½%.
Eosinophielen: 5%.

		Arneth:			
Klasse:	1	2	3	4	5
	7%	30%	45%	18%	—

Tweede telling, na 4 maanden:
Lymphocyten: 40%.
Overgangsvormen: 5%.
Neutrophielen: 45%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 8%.

		Arneth:			
Klasse:	1	2	3	4	5
	4%	38%	52%	6%	—

Conclusie: verminderd haemoglobinegehalte en aantal roode bloedlichamen, lymphocytose, vermindering van het aantal neutrophielen.

10e geval: Jongen B., oud 6 jaar; diagnose: spondylitis tuberculosa; algemeene toestand eerst stationair, daarna, na operatie van Albée, snelle verbetering. Prognose: dubia, naar den gunstigen kant.
Haemoglobinegehalte: 56%.
Aantal witte bloedlichamen: 7200.
Aantal roode bloedlichamen: 4320000.
Lymphocyten: 35%.
Overgangsvormen: 3½%.
Neutrophielen: 55%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 6½%.

		Arneth:			
Klasse:	1	2	3	4	5
	10%	30%	50%	10%	—

Tweede telling na twee maanden:
Lymphocyten: 39%.
Overgangsvormen: 3½%.
Neutrophielen: 54%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 3½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	9%	30%	46%	15%	—

Conclusie: geringe lymphocytose, ten koste van in hoofdzaak overgangsvormen (bij de tweede telling ook der eosinophielen), verder vermindering haemoglobinegehalte en aantal roode bloedlichamen.

11e geval: Meisje S., oud 7 jaar; diagnose: spondylitis tuberculosa; algemeene toestand vrijwel stationair. Prognose: dubia, naar den gunstigen kant.

Haemoglobinegehalte: 60%.
Aantal witte bloedlichamen: 10000.
Aantal roode bloedlichamen: 5000000.
Lymphocyten: 45%.
Overgangsvormen: 2%.
Neutrophielen: 45%.
Basophielen: 1%.
Eosinophielen: 7%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	5%	39%	43%	3%	—

Volgende telling na twee maanden:
Lymphocyten: 39%.
Overgangsvormen: 5½%.
Neutrophielen: 51%.
Basophielen: ½%.
Eosinophielen: 4%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	8%	30%	50%	12%	—

Conclusie: vermindering van het haemoglobinegehalte, lymphocytose, vermindering der neutrophielen en der overgangsvormen.

12e geval: Jongen L., oud 6 jaar; diagnose: coxitis tuberculosa; algemeene toestand sterk verbeterende. Prognose: dubia, naar den gunstigen kant.

Haemoglobinegehalte: 62%.
Aantal witte bloedlichamen: 8800.
Aantal roode bloedlichamen: 4720000.
Lymphocyten: 33½%.
Overgangsvormen: 3%.
Neutrophielen: 58½%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 5%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	16%	30%	44%	8%	2%

Conclusie: naast verminderd haemoglobinegehalte, alleen geringe vermindering van de overgangsvormen.

13e geval: Jongen O., oud 5 jaar; diagnose: tuberculosis pulmonum; steeds koortsende; lonafwijkingen stationair; algemeene toestand slecht; miltvergrooting. Prognose: ongunstig.
Haemoglobinegehalte: 60%.
Aantal witte bloedlichamen: 10500.
Aantal roode bloedlichamen: 6500000.
Lymphocyten: 25%.
Overgangsvormen: 1½%.
Neutrophielen: 64%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 4½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	7%	47%	38%	6%	2%

Tweede telling na 2 maanden:
Lymphocyten: 20½%.
Overgangsvormen: 2½%.
Neutrophielen: 74%.
Basophielen: ½%.
Eosinophielen: 2½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	10%	50%	32%	7½%	½%

Conclusie: naast vermindering van het haemoglobinegehalte, hyperglobulie, vermindering van het aantal lymphocyten, overgangsvormen en eosinophielen; vermeerdering der neutrophielen.

14e geval: Jongen S., oud 5 jaar; diagnose: coxitis tuberculosa; algemeene toestand vooruitgaande. Prognose: dubia, naar den gunstigen kant.

Haemoglobineghealte: 67%.
Aantal witte bloedlichamen: 8000.
Aantal roode bloedlichamen: 6000000.
Lymphocyten: 53%.
Overgangsvormen: 3%.
Neutrophielen: 37½%.
Basophielen: ½%.
Eosinophielen: 6%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	5%	38%	40%	17%	—

Conclusie: naast vermindering van het haemoglobinegehalte, vermeerdering van het aantal roode bloedlichamen, vermindering der neutrophielen, lymphocytose.

15e geval: Jongen B., oud 4 jaar; diagnose: tuberculosis larvata; algemeene toestand goed en snel vooruitgaande. Prognose: gunstig.

Haemoglobinegehalte: 52%.
Aantal witte bloedlichamen: 8600.
Aantal roode bloedlichamen: 4720000.
Lymphocyten: 35%.
Overgangsvormen: 6%.
Neutrophielen: 55%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 4%.
Türksche vormen: 2 cellen.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	6%	30%	49%	13%	2%

Tweede telling, na 3 maanden:
Lymphocyten: 46½%.
Overgangsvormen: 3½%.
Neutrophielen: 46%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 4%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	4%	26%	53%	15%	2%

Conclusie: vermindering van het haemoglobinegehalte, lymphocytose (eerst gering, later duidelijker), vermindering der neutrophielen, overgangsvormen en eosinophielen.

16e geval: Kind L., oud 6 maanden; diagnose: bronchiaalkliertuberculose; toestand snel achteruitgaande; dood, na ongeveer 3 maanden verpleging, aan: algemeen gegeneraliseerde miliair tuberculose, die door sectie bevestigd wordt. (De milt, die macroscopisch normaal uitziet, blijkt microscopisch ook zeer sterk tuberculeus veranderd te zijn.)
Haemoglobinegehalte: 58%.
Aantal witte bloedlichamen: 15800.
Aantal roode bloedlichamen: 7200000.
Lymphocyten: 22%.
Overgangsvormen: 3%.
Neutrophielen: 71%.
Basophielen: —
Myelocyten: 4%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	10%	60%	28%	2%	—

Conclusie: bij dit kind, waar het verloop ongunstig moest gesteld worden, werd gevonden vermindering van haemoglobinegehalte, hyperglobulie, leucocytose, vermindering der lymphocyten, vermeerdering der neutrophielen, eosinopenie, optreden van abnormale celvormen.

17e geval: Jongen H., oud 6 jaar; diagnose: spondylitis tuberculosa; algemeene toestand vrij goed en langzaam verbeterende. Prognose: dubia, naar den gunstigen kant.

Haemoglobinegehalte: 58%.
Aantal witte bloedlichamen: 8800.
Aantal roode bloedlichamen: 4400000.
Lymphocyten: 26%.
Overgangsvormen: 3½%.
Neutrophielen: 67½%.
Basophielen: ½%.
Eosinophielen: 2½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	10%	20%	45%	12%	3%

Conclusie: vermindering haemoglobinegehalte, geringe vermindering der lymphocyten, eosinophielen en overgangsvormen; vermeerdering der neutrophielen.

18e geval: Meisje T., oud 8 jaar; diagnose: tuberculosis pulmonum; algemeene toestand eerst slecht, na ongeveer 2 maanden verpleging duidelijk vooruitgaande. Prognose: dubia, naar den gunstigen kant.

Haemoglobinegehalte: 70%.
Aantal witte bloedlichamen: 10500.
Aantal roode bloedlichamen: 5800000.
Lymphocyten: 38%.
Overgangsvormen: 2½%.
Neutrophielen: 55%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 4½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	8%	35%	50%	7%	—

De tweede telling levert na 2 maanden de volgende cijfers op:
Lymphocyten: 40½%.
Overgangsvormen: 4%.
Neutrophielen: 51%.
Basophielen: 1%.
Eosinophielen: 3½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	1%	34%	47%	16%	2%

Conclusie: lymphocytose, ten koste van overgangsvormen en eosinophielen, geringe vermindering der neutrophielen, hyperglobulie.

19e geval: Meisje L., oud 5 jaar; diagnose: coxitis tuberculosa; algemeene toestand goed en langzaam vooruitgaande. Prognose: dubia, naar den gunstigen kant.

Haemoglobinegehalte: 65%.
Aantal witte bloedlichamen: 13700.
Aantal roode bloedlichamen: 4400000.
Lymphocyten: 40½%.
Overgangsvormen: 2½%.
Neutrophielen: 52½%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 4½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	16%	48%	24%	10%	2%

Conclusie: naast verminderd haemoglobinegehalte, lymphocytose, ten koste van overgangsvormen en eosinophielen.

20e geval: Jongen J., oud 3 jaar; diagnose: tuberculosis larvata; algemeene toestand goed en steeds beter wordende. Prognose: gunstig.

Haeemoglobinegehalte: 66%.
Aantal witte bloedlichamen: 9400.
Aantal roode bloedlichamen: 4500000.
Lymphocyten: 37%.
Overgangsvormen: 4½%.
Neutrophielen: 55%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 3½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	2%	40%	45%	10%	3%

Tweede telling na 2 maanden:
Lymphocyten: 54%.
Overgangsvormen: 4%.
Neutrophielen: 40%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 2%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	2%	40%	45%	10%	3%

Conclusie: lymphocytose (duidelijker bij tweede telling), vermindering der overgangsvormen, eosinophielen en neutrophielen.

21e geval: Jongen T., oud 9 jaar; diagnose: tuberculosis larvata; algemeene toestand goed en steeds verbeterende. Prognose: gunstig.
Haemoglobinegehalte: 55%.
Aantal witte bloedlichamen: 10000.
Aantal roode bloedlichamen: 4800000.
Lymphocyten: 40%.
Overgangsvormen: 5%.
Neutrophielen: 50½%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 4½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	5%	35%	54%	5%	1%

Tweede telling na 2 maanden:
Lymphocyten: 49½%.
Overgangsvormen: 4½%.
Neutrophielen: 38½%.
Basophielen: ½%.
Eosinophielen: 7%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	3%	38%	50%	9%	—

Conclusie: lymphocytose en vermindering der neutrophielen (welke beide bij de tweede telling duidelijker worden).

22e geval: Jongen P., oud 8 jaar; diagnose: tuberculosis larvata; algemeene toestand goed en steeds verbeterende. Prognose: gunstig.

Haemoglobinegehalte: 60%.
Aantal witte bloedlichamen: 7500.
Aantal roode bloedlichamen: 5200000.
Lymphocyten: 57½%.
Overgangsvormen: 3%.
Neutrophielen: 37½%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 2%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	4%	31%	50%	10%	5%

De tweede telling wordt na 2 maanden verricht:
Lymphocyten: 53%.
Overgangsvormen: 4½%.
Neutrophielen: 37½%.
Basophielen: ½%.
Eosinophielen: 2½%.

	Arneth:				
Klasse:	1	2	3	4	5
	5%	31½%	51½%	10%	2%

Conclusie: verminderd haemoglobinegehalte, lymphocytose, vermindering der neutrophielen, overgangsvormen en eosinophielen.

23e geval: Jongen B., oud 8 jaar; diagnose: tuberculosis larvata; algemeene toestand goed en steeds verbeterende. Prognose: gunstig.

Haemoglobinegehalte: 55%.
Aantal witte bloedlichamen: 11300.
Aantal roode bloedlichamen: 5200000.
Lymphocyten: 43½%.
Overgangsvormen: 2%.
Neutrophielen: 52½%.
Basophielen: —
Eosinophielen: 2%.

Arneth:

Klasse:	1	2	3	4	5
	10%	35%	45%	7%	3%

De tweede telling wordt na 2 maanden verricht:
Lymphocyten: 53½%.
Overgangsvormen: 4½%.
Neutrophielen: 38½%.
Basophielen: ½%.
Eosinophielen: 3%.

Arneth:

Klasse:	1	2	3	4	5
	3%	37½%	48%	11%	½%

Conclusie: lymphocytose en vermindering der neutrophielen (welke duidelijker worden bij de tweede telling), vermindering der eosinophielen.

24e geval: Kind B., oud 2 jaar; diagnose:: buiktuberculose met stenoseverschijnselen van den kant van den darm; miltvergrooting; koorts; facies abdominialis; algemeene toestand zeer slecht. Prognose: ongunstig.
Haemoglobinegehalte: 70%.
Aantal witte bloedlichamen: 8700.
Aantal roode bloedlichamen: 7000000.
Lymphocyten: 51%.
Overgangsvormen: 5%.
Neutrophielen: 39%.
Basophielen: —
Eosinophielen: —
Myelocyten: 5%.
Kernhoudende roode bloedlichamen: 2 cellen op 400 cellen; Türksche cellen: één; enkele vormen van Rieder. Geen veranderingen aan de roode bloedcellen verder.

Arneth:

Klasse:	1	2	3	4	5
	20%	50%	25%	5%	—

Conclusie: hyperglobulie, lymphocytose, vermindering van het aantal neutrophielen, eosinopenie, optreden abnormale vormen.

Van de 24 beschreven gevallen kon de prognose 8 keeren gunstig gesteld worden (gevallen 1, 9, 12, 15, 20, 21, 22, 23).

In deze gevallen werd gevonden een lymphocytose, vermindering der neutrophielen en geringe vermindering der overgangsvormen en eosinophielen.

In 11 gevallen werd de prognose dubia naar den gunstigen kant gesteld (gevallen 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 14, 17, 18 en 19). Soms werd hier een duidelijke lymphocytose, dan weer geringe lymphopenie gevonden; in geval 3 geen invloed op de lymphocyten. Correspondeerend hiermee werd gevonden vermindering, vermeerdering, of geen invloed op het aantal neutrophielen. Ook hier een geringe vermindering der eosinophielen en overgangsvormen.

Bij 5 gevallen moest de prognose ongunstig gesteld worden (gevallen 5, 8, 13, 16 en 24). In 3 gevallen daarvan werden abnormale celvormen gevonden, in 2 van deze gevallen lymphopenie met vermeerdering der neutrophielen en vermindering der overgangsvormen en eosinophielen. In 2 andere gevallen vermeerdering der lymphocyten met vermindering der eosinophielen.

In 1 geval geen invloed op het bloedbeeld.

In alle onderzochte gevallen werd gevonden een vermindering van het haemoglobinegehalte en in sommige gevallen, met miltvergrooting, een hyperglobulie.

In het algemeen kan men dus zeggen, dat in gunstig verloopende gevallen van tuberculose en in gevallen, waar de prognose dubieus naar den gunstigen kant moet gesteld worden (in casu de meeste chirurgische tuberculose) een vermeerdering der lymphocyten met vermindering der neutrophielen en eosinophielen optreedt. In de ongunstig verloopende gevallen vaak het optreden van abnormale celvormen met vermindering der lymphocyten en vermeerdering der neutrophielen. De overgangsvormen en eosinophielen werden, behoudens eenige uitzonderingen iets te laag gevonden en in 2 ongunstig verloopende gevallen een eosinopenie.

Met opzet werd bij de bespreking der gevallen, inzake het bloedbeeld van A r n e t h, geen conclusies getrokken..

Arneth behandelt deze verhouding van het witte bloedbeeld, opgesteld naar het aantal kernfragmenten, dat zich in de witte bloedlichamen bevindt, in zijn boek: Die Qualitative Blutlehre. 1919.

Arneth ziet bij gevallen van tuberculose, die ongunstig verloopen, een bloedbeeld optreden, dat sterk verschilt van het normale type.

Als normale waarden, geeft hij aan voor klasse 1: 5%, voor klasse 2: 35%, voor klasse 3: 41%, voor klasse 4: 17%, voor klasse 5: 2%.

In gevallen van ongunstig verloopende tuberculose, krijgt men volgens Arneth, dat een vermeerdering optreedt van de cellen, die behooren tot de eerste en tweede klasse. Het bloedbeeld verplaatst zich dus in zijn sterkere verhoudingen naar links.

In onze gunstig verloopende gevallen werd geen of slechts geringe verschuiving (5%) naar links gevonden.

In onze dubieus verloopende gevallen werd een kleine verschuiving (10%) naar links gevonden.

In onze ongunstig verloopende gevallen werd een sterke verschuiving naar links (20—30%) gevonden.

Voor onze gunstig en ongunstig verloopende vormen van tuberculose werden dus dezelfde verhoudingen gevonden als Arneth.

HOOFDSTUK III.

De „Eigenharn"-reactie van Wildbolz als Tuberculose-prognosticum.

In het Corresp. Blatt f. Schw. Aertze 1919, No. 22, beschrijft Wildbolz een methode, waarbij tuberculeuse patiënten met hun eigen ingedampte urine worden ingespoten. Hiermee zou het hem gelukt zijn tuberculeuse haarden, die actief zijn, aan te toonen. Het spreekt van zelf, dat de belangrijkheid van deze bewering direct in het oog springt, gezien de omstandigheid, dat de quaestie van het al of niet actief zijn van een tuberculeus proces, van zeer groot belang is.

Wij kennen toch een groote categorie van kinderen, die bleek zien, niet willen eten, soms febriel zijn, en een positieve reactie van Mantoux of Pirquet hebben, zonder dat met behulp van eenige onderzoekingsmethode met zekerheid kan gezegd worden of hier een actieve tuberculose in het spel is. Indien het daarom mogelijk zou zijn met deze reactie van Wildbolz een resultaat te krijgen, dan zou daarmee het vraagstuk van de behandeling van deze groote groep van tuberculeuse kinderen in een geheel ander stadium komen. Hier wordt nog niet eens gerept van de belangrijkheid van het onderzoek bij koortsende tuberculeuse kinderen met longafwijkingen. Moeten deze longafwijkingen op rekening gesteld worden van de tuberculose of hebben wij te maken met gewone pneumonische veranderingen bij een met het tuberculeus virus besmet kind? Hebben wij dus te maken met een actieve of niet actieve tuberculose? Hiermee komen wij dan ook tot een andere appreciatie van het verloop van het proces, tot het stellen van een andere prognose. Het is toch een bekend feit in de kindergeneeskunde, dat bij kinderen met longtuberculose (met opzet wordt niet gesproken van longafwijkingen bij tuberculose) vaak de prognose ongunstig is.

Uit deze korte klinische opmerking blijkt dus, hoe belangrijk het vraagstuk is, dat door Wildbolz op den voorgrond werd gebracht.

Wildbolz ging daarbij van de redeneering uit, dat, wanneer men in het lichaam tuberculose-giften, hetzij in het serum of in de secreten, kan aantoonen, men als bewezen mag veronderstellen, dat in het lichaam ergens een actieve tuberculeuse haard aanwezig is, van waaruit, òf stofwisselings- òf afbraakproducten der tuberkelbacillen in den bloedsomloop geraken. Dat zulke tuberculose-antigenen nog lang na het verdwijnen of latent worden van het tuberculeuse proces in het lichaam zouden circuleeren, is, in tegenstelling met de antilichamen niet waargenomen, hoewel moet toegegeven worden, dat misschien, kort na het rustig worden van het proces, kleine hoeveelheden, samen met de antilichamen, nog aanwezig kunnen zijn.

Hier bouwt Wildbolz dus voort op de pogingen door vroegere onderzoekers (Maragliano, Marmorek) in het werk gesteld om door complementbinding in het serum van tuberculeuse menschen tuberculose-antigenen aan te toonen. Eerst werd door deze onderzoekers (aangehaald bij Wildbolz) met bloedserum gewerkt, later toonde Marmorek in de urine van tuberculoselijders deze antigenen aan, onverschillig of wij te maken hebben met een tuberculose van de urinewegen of van eenig ander orgaan. Maragliano had reeds vroeger uit de urine met alcohol een specifiek werkende stof gepraecipiteerd, die sterk toxisch was, doch geneutraliseerd werd door t.b.c.-antitoxisch serum; door Debré en Paraf werden in 1911 deze quaesties weer naar voren geschoven.

Het gelukte aan deze onderzoekers door complementbinding de antigenen aan te toonen bij patiënten, lijdende aan tuberculose van de urinewegen. Zij geloofden, dat de antigenen in de urine alleen ontstaan bij tuberculose van de urinewegen, niet bij tuberculose van eenig ander deel van het lichaam, zonder daarbij aan te toonen, dat de urine bij andere vormen van tuberculose, zich niet op dezelfde wijze zou gedragen (zie Wildbolz). Het was reeds lang een bekend feit, dat in de urine van aan infectieziekten lijdende menschen, toxische stoffen voorkomen. Roux en Yersin hebben dit voor diphtherie

aangetoond; Brunner en Bruschettini voor tetanusgift. De quaestie door Debré en Paraf gesteld, dat alleen tuberculose van de urinewegen, in het bijzonder der nieren, antigenen in de urine doet optreden, riep vele Fransche onderzoekers in het geweer (Arloing en Biot, Bergeron e.a.).

In Frankrijk worden tegenwoordig voor de complementbinding de methoden van Calmette of Besredka gebruikt, die van elkaar verschillen in de wijze van de antigeenbereiding.

In het algemeen kan gezegd worden, dat de complementbindingsmethode in dit verband voor niet-goed bruikbaar wordt verklaard. In de urine van gezonde, zoowel als zieke menschen, schijnt toch vaak haemolysine en antihaemolysine voor te komen, waardoor het aantoonen van specifieke lichamen in de urine door complementbinding in een haemolytisch systeem onzeker wordt. Dit was nu voor Wildbolz aanleiding om langs geheel anderen weg dit vraagstuk te bezien en trachten te benaderen; hij baseert zich daarbij op het volgend principe: bij aanwezigheid van antigenen in de urine van tuberculoselijders, zal deze bij inspuiting in de huid van dezelfde individuen, een allergische reactie doen ontstaan, evenals met de tuberculine. Uit proeven, gedaan met niet-ingedampte urine, bleek, dat geen reactie optrad, d.w.z. dat de antigenen in zeer sterke verdunningen worden afgescheiden. Hij moest de urine concentreeren om een duidelijke reactie te krijgen en werd deze concentratie verkregen door indampen van de urine in vacuo.

150 c.M.^{3} versch geloosde urine, bij vrouwen gecatheteriseerd, bij mannen na reiniging van de urethra-opening zonder catheter verkregen, werden steriel opgevangen en in vacuo bij 65° tot 70° Celsius op 1/20 volumen ingedampt. Bij afkoeling scheidden zich hieruit af de urinezouten; deze worden verwijderd door filtreeren door filtreerpapier, nat gemaakt met 2% carbolzuur-oplossing. Met dit filtraat wordt dan ingespoten.

Wildbolz doet daarbij feitelijk de intradermale reactie van Mantoux met de eigen urine van den patiënt; er ontstaat op de inspuitingsplaats een scherp begrensd infiltraat in de huid, van wisselenden omvang, niet constant begeleid door roodheid. Dit infiltraat bereikt zijn maximum na 3 tot 4 dagen.

Direct moet hier er op gewezen worden, dat Wildbolz zegt, dat bij inspuiting in den subcutis minder makkelijk, evenals bij tuberculine, een reactie optreedt. Wanneer de intradermale reactie goed gelukt, dan ontstaat een papel ter grootte van 5 m.M. doorsnee. Ter vergelijking wordt tegelijkertijd ingespoten een hoeveelheid sterk verdunde tuberculine, benevens met het doel de allergische reactie van het organisme op bepaalde hoeveelheden tuberculine te kunnen vaststellen.

Na 2 maal 24 uur begint de reactie reeds minder duidelijk te worden. Aangezien de roodheid inconstant is, en ook veroorzaakt kan worden door in de urine aanwezige bacteriën, is deze slechts bijzaak en het infiltraat hoofdzaak. Het infiltraat, dat men krijgt, zou dan overeenkomen met het infiltraat van Mantoux met een verdunning van 1 : 10000 tuberculine (hiervan $^1/_{10}$ c.M.^{3} gelijk $^1/_{100}$ m.gr.).

Wij gebruikten de techniek door von Bergen (Schweizer med. Wochenschrift 1921, pag. 655) beschreven. De versch geloosde morgenurine werd in vacuo ingedampt, rekening houdend met het S.G. volgens onderstaand schema:

Bij S.G.	1010	100 c.M.^{3} urine ingedampt tot 5 c.M.^{3}
Bij S.G.	1010—1015	75 c.M.^{3} urine ingedampt tot 5 c.M.^{3}
Bij S.G.	1016—1023	50 c.M.^{3} urine ingedampt tot 5 c.M.^{3}
Bij S.G.	1024	40 c.M.^{3} urine ingedampt tot 5 c.M.^{3}

Sporen eiwit hinderen niet; grootere hoeveelheden eiwit moeten door koken met wat azijnzuur en filtreeren worden verwijderd. Men gaat eerst verwarmen als de manometer het gewenschte vacuum aanwijst. Men dampt wat verder in dan 5 c.M.^{3}, totdat een gelantineuse massa ontstaat en spoelt dan na met steriel water in een reageerbuis, met een merk bij 5 c.M.^{3} Na de indamping wordt de troebele vloeistof eenigen tijd in de ijskast gezet, daarna steriel gefiltreerd door een filter en eenige uren daarna ingespoten.

Van het antigeen (gemakshalve wordt deze naam voor de ingedampte urine gebruikt) werd $^1/_{10}$ c.M.^{3} intracutaan ingespoten aan den buitenkant van den linkeronderarm. Op den anderen onderarm werd tegelijk de reactie van Mantoux gedaan met $^1/_{10}$, $^1/_{20}$, $^1/_{50}$, of $^1/_{100}$ m.gr. humane tuberculine. De inspuiting

geeft steeds een korte brandende pijn. Er vormt zich een bleeke papel van ongeveer 5 m.M. middellijn; na eenige minuten verdwijnt deze papel en ontstaat daaromheen een blauwachtige ring, die ook kort daarna verdwijnt. Na 1—2 keer 24 uur vormt zich op de plaats van inspuiting een erwt-groot infiltraatje, dat vaak door een rood vlekje er boven vergezeld wordt.

Het infiltraat, dat duidelijk gevoeld kan worden, bereikt een maximum grootte, na ongeveer 2 keer 24 uur en verdwijnt dan langzaam in de daarop volgende dagen. Zooals gezegd, vergelijkt Wildbolz de intensiteit van de reactie met de positieve reactie van Mantoux, veroorzaakt door $^1/_{100}$ m.gr. tuberculine. Hiertegen moeten wij direct opkomen. Bij Mantoux speelt de reactie zich meer aan de oppervlakte af: men ziet een duidelijk begrensde roode papel ontstaan, terwijl de reactie van Wildbolz zich meer in de diepere lagen van de huid afspeelt; men voelt in de huid een infiltraatje, met daarboven vaak een rood vlekje. In de Beitr. z. Klin. d. Tuberc. Bd. 47 1921, p. 219, wijst Trenkel ook op dit verschil. In het begin bekruipt den onderzoeker een gevoel van onzekerheid om met beslistheid te zeggen of men met een infiltraat al dan niet te doen heeft. Bij eenige oefening verdwijnt echter deze onzekerheid en wordt dan voor infiltraten kleiner dan 3—5 m.M. doorsnee twijfelachtig of negatief genoteerd.

In het Schweiz. med. Wochensch. 1920, p. 321, publiceert Lanz uit Montana een artikel over deze quaestie. Daarin zegt hij, dat bij 100° C. ingedampte urine zwakkere reacties gaf, in tegenstelling met Miche (Revue med. de la Suisse Rom. 1919, no. 12); hetzelfde resultaat werd bereikt als aan normale urine tuberculine wordt toegevoegd.

De reactie van Wildbolz moet, volgens hem, niet op denzelfden arm gedaan worden, als de reactie van Mantoux, omdat Mantoux een verzwakking van de reactie zou geven. Lanz verhit niet boven 55° C., omdat hij bang is, dat de antigenen zouden verzwakken bij hoogere temperaturen. Lanz beschrijft bovendien proeven met oplossingen van fosfaten, oxalaten, natrium chloride en ureum gedaan. Deze stoffen geven intradermaal ingespoten ook reacties, verzwakken resp. de specifieke reactie. Ook zag hij, dat alkalische reactie van de urine

deze onwerkzaam maakt. Volgens Lanz geeft, bij goede allergie, negatieve reactie van Wildbolz alleen zekerheid van genezing. De quaestie van het al of niet actief zijn van het proces, dus de quaestie van de prognose wordt daarbij niet scherp gesteld en kan hij uit zijn materiaal niet zeggen of er zekertuberculeuse haarden zijn, die een negatieve Wildbolz geven. (De mogelijkheid hiervan kan echter niet door hem ontkend worden).

Gibson en Carroll (Journ. Am. med. A. 1921 vol. 76, p. 1381) spreken zonder meer bij deze reactie van tuberculine, wat niet verstandig is. Als men hun tabel beziet (tabel 3), dan ziet men duidelijk tuberculeuse patiënten met negatieve Mantoux en positieve reactie van Wildbolz; overigens zijn deze onderzoekers tevreden over deze reactie.

Kotzulla (Ztsch. f. Khk. Bd. 29, p. 93, 1921) heeft voor de reactie van Wildbolz de steekreactie van Escherich toegepast en is over de resultaten, daarmee verkregen, zeer tevreden. Wij hebben deze steekreactie in 30 gevallen, waar de intracutane reactie van Wildbolz duidelijk positief was, gelijktijdig toegepast en heeft deze steekreactie ons op 4 uitzonderingsgevallen na, geheel in den steek gelaten.

Eliasberg en Schiff (Monatsch. f. Khk. Bd. 69, p. 5) hebben kruisproeven genomen bij 40 kinderen. De proef geeft geen uitsluitsel over de activiteit van een haard, al komt het niet geheel uit met wat Wildbolz daarvan zegt. Zij vonden enkele gevallen van zekere tuberculose, waarbij geen reactie van Wildbolz optreedt. Imhoff (Schweiz. med. Wochenschr. 1920 no. 46, p. 1033) heeft met bloedserum gewerkt. 10 c.M.^{3} bloed werden onteiwit met alcohol, en het filtraat weer op oorspronkelijke volumen ingedampt. Het resultaat hiermee verkregen is zwakker, dan de reactie van Wildbolz, doch even sprekend. De serumreactie zou de voorkeur verdienen bij nephritis en staphylococcen infecties. Wildbolz zelf heeft in deze gevallen over het niet specifiek zijn zijner positieve reacties gewezen).

Van Garraham (Spaansch) heeft in het Corr. Bl. f. Schw. Aertzte 1919 een referaat gestaan, waarin medegedeeld wordt, dat deze slechts éénmaal een positieve reactie heeft gezien; bij sommige reacties ontstond een pusteltje met of zonder blaar-

vorming. Bij andere kinderen zag hij in het geheel geen reacties. Bij gezonde en aan andere ziekten lijdende kinderen met of zonder positieve tuberculinereacties, was het gevolg der huidreacties volgens Wildbolz precies hetzelfde.

Reinecke (M. m. W. 1920 p. 1202) beschrijft de uitkomsten, bij gebruik van dezelfde techniek van Wildbolz. Hij dampt in bij 65—70° Celsius en krijgt steeds reacties op de injectieplaats. Hij vond geen principieel verschil tusschen tuberculose en niet-tuberculose. Het keukenzoutgehalte der urines bedroeg soms 9—10%, soms 13%. Proeven door hem gedaan met 10% keukenzoutoplossing intracutaan geven reacties, die zich door een grootere vluchtigheid alleen onderscheiden van de reactie van Mantoux. Hij komt tot de conclusie, dat zoolang de zouten niet verwijderd zijn, geen betrouwbare uitkomsten zijn te verwachten.

Bressel (D. m. Wochenschr. 1920 H. 50) beschouwt een positieve reactie van Wildbolz als een zeker teeken van een actief tuberculeus proces en zegt, dat deze reactie in zeer vroegtijdige gevallen optreedt.

Bosch (M. m. W. 1921 p. 733) spreekt over de publicaties van Miche. De reactie zou het sterkst zijn bij jonge individuen en in floride gevallen. De prognose gaat daarbij niet parallel met den graad van de reactie. Hij dampt in bij 105° Celsius en lost weer op in gedistilleerd water. Hij zag bij niet-tuberculose, 36 gevallen van de 92, een positieve reactie van Mantoux optreden en Wildbolz negatief. In het vroege stadium vond hij flinke reacties, in chronische gevallen was de reactie meestal zwakker. Bij uitgebreide longtuberculose werd, tegen de verwachting in, een geringe reactie gevonden.

Offenbacher (Zsch. f. Tbc. Bd. 32 1920) vond 3 groepen 1. Duidelijk infiltraat met roodheid; 2. geen reactie; 3. geen roodheid, speldeknopgroot infiltraat. De reactie was negatief bij gevallen met positieve Mantoux. Negatieve Wildbolz pleit niet tegen tuberculose.

Alexander (Zsch. f. Tbc. Bd. 33 1921) zegt, dat een positieve reactie van Wildbolz waarschijnlijk spreekt voor actieve tuberculose, dat er geen parallellisme is tusschen de reactie van Wildbolz en de reactie van Mantoux.

Liebhardt (Zsch. f. Tbc. Bd. 34 1921) zegt, dat de positieve reacties bij longpatiënten in vele gevallen geen scherp omschreven infiltraten veroorzaken, doch vaak onbelangrijke speldeknopvormige verdikkingen, die alleen gevoeld konden worden. Hij gelooft niet in de zoutfout. Naast het specifiek zijn van de reactie is haar intensiteit en inconstant-zijn in haar tegenwoordigen vorm dusdanig, dat zij als niet bruikbaar moet beschouwd worden.

Alder (Kl. Wsch. Jg. 1 No. 4)onderzocht zuigelingen en zegt, dat de positieve reacties in zijn gevallen alle moeten toegeschreven worden aan de locale zoutwerking.

Hiermede is, op enkele kleine publicaties na, de bestaande literatuur over dit onderwerp vermeld.

Teneinde ons een oordeel over de zoutfout te kunnen vormen, waarover zooveel onderzoekers het hebben, werden bij 12 kinderen, waarvan er 6 tuberculeus waren, de intradermale reactie gedaan met $^1/_{10}$ c.M.^{3} van een 20% en 10% ureum en met $^1/_{10}$ c.M.^{3} van een 10% en 5% keukenzoutoplossing. Hierbij werden wel degelijk reacties gezien, die niet te onderscheiden waren van de reacties van Wildbolz, doch de infiltraten waren in den regel vluchtiger en practisch gesproken, na twee maal 24 uur, verdwenen. Daarbij bleek tevens, dat tuberculeuse kinderen geen gevoeliger huid hadden, dan niet-tuberculeuse kinderen. Hieruit moest direct de conclusie worden getrokken, dat de invloed van de zoutfout waarschijnlijk niet zoo groot is, als men wel geneigd is aan te nemen. De techniek van de inspuiting speelt bij het optreden der huidnecrosen vermoedelijk een heel groote rol. Op 69 reacties werden slechts 7 keer necrosen van wisselende sterkte gezien. Nadat bemerkt was, dat de huidreacties op natriumchloride-inspuitingen sterker waren, dan op inspuiting van ureumoplossingen, werd bij een volgende reeks kinderen alleen 10% natriumchloride-oplossing ingespoten. Van de 27 kinderen duurde de reactie in 10 gevallen langer dan 2 keer 24 uur. Wildbolz en zoutreactie gingen daarbij niet altijd parallel. Soms werd de zoutreactie sterker gevonden, dan de reactie van Wildbolz, dan weer zwakker, terwijl in 2 gevallen van negatieve Wildbolz een positieve zoutreactie werd gevonden.

Numm.	Naam.	Diagnose.	Mantoux.	Wildbolz.	NaCl.	Ureum.	Steek-reactie.
1.	Kind	B. Tbc. pulm.	xx	—			—
2.	„	O. Tbc. pulm.	xx	—			—
3.	„	E. Tbc. pulm.	x	—			—
4.	„	N. Cox. tbc.	xx	xx			—
5.	„	B. Spondyl. tbc.	xx	(x)			(x)
6.	„	L. Gonit. tbc.	xx	xx			—
7.	„	R. Spondyl. tbc.	xx	xx			(x)
8.	„	P. Gonit. tbc.	xx	xN			—
9.	„	L. Tbc. pulm.	xx	(x)			—
10.	„	Sch. Gonit. tbc.	xx	—	xx	?	—
11.	„	E. Tbc. pulm.	xx	(x)	x	x	—
12.	„	B. Tbc. pulm.	xx	xN			—
13.	„	Sch. Spondyl. tbc.	xx	—			—
14.	„	S. Tbc. larv.	xx	xx			—
15.	„	H. Spondyl. tbc.	xx	x			—
16.	„	St. Spondyl. tbc.	xx	—			—
17.	„	B. Spondyl. tbc.	xx	xx			?
18.	„	J. Spondyl. tbc.	xx	(x)			—
19.	„	R. Bronchiect.	—	xx			—
20.	„	D. Cox. tbc.	xx	xx			?
21.	„	B. Tbc. pulm.	xx	xx			—
21.	„	B. Tbc. pulm.	xx	xx			—
22.	„	E. Pes. eq. var.	xx	(x)			—
23.	„	B. Appendic.	—	—			—
24.	„	V. Cura var.	xx	—			—
25.	„	H. Pyelitis	—	N			—
26.	„	B. Heine-Medin.	—	—			—
27.	„	J. Pleur. tbc.	xx	xx			x
28.	„	B. Genu. valg.	—	—			—
29.	„	H. Fract. humer.	—	xx			—
30.	„	Th. Tbc. pulm.	xx	—			—
31.	„	P. Tbc. peribr. klier.	xx	(x)	xN	—	—
32.	„	O. Mitr. insuff.	(x)	—	(x)	—	—
33.	„	D. Pyelitis	—	(x)	x	(x)	—
34.	„	B. Nephrit.	—	?	—	—	—

Numm.	Naam.	Diagnose.	Madtoux.	Wildbolz.	NaCl.	Ureum.	Steek-reactie.
35.	,,	F. Genu. valg.	—	N			—
36.	,,	B. Hernia	xx	xx			—
37.	,,	B. Ict. catarrh.	—	—	?	—	?
38.	,,	E. Appendic.	xx	x			—
39.	,,	K. Tbc. peribronch.	xx	(x)			—
40.	,,	O. Enterit.	—	N			—
41.	,,	T. Tbc. larv.	xx	—	(x)	—	—
42.	,,	R. Appendic.	—	—			—
43.	,,	G. Parotit. epid.	—	—			(x)
44.	,,	P. Tbc. larv.	xx	xN	—	—	—
45.	,,	G. Pneumon.	xx	xx	(x)	—	—
46.	,,	L. Tbc. larv.	xx	xN	x		
47.	,,	T. Tbc. larv.	xx	x	x		
48.	,,	P. Tbc. larv.	xx	xN	x		
49.	,,	A. Rachitis	—	x	x		
50.	,,	W. Tussis.	xx	x	x		
51.	,,	V. Tbc. larv.	xx	x	x		
52.	,,	O. Tbc. larv.	xx	x	x		
53.	,,	B. Tbc. peribronch.	xx	(x)	N		
54.	,,	Sch. Spondyl. tbc.	xx	x	—		
55.	,,	L. Tbc. pulm.	xx	x	x		
56.	,,	O. Tbc. pulm.	xx	x	x		
57.	,,	L. Cox. tbc. (?)	—	x	x		
58.	,,	Th. Tbc. pulm.	xx	(x)	x		
59.	,,	St. Spondyl. tbc.	xx	x	(x)		
60.	,,	R. Bronchiect.	—	—	x		
61.	,,	S. Tbc. larv.	xx	xx			
62.	,,	R. Spondyl. tbc.	xx	xx			
63.	,,	N. Cox. tbc.	xx	(x)			
64.	,,	E. Tbc. pulm.	xx	xx			
65.	,,	J. Spondyl. tbc.	xx	xx			
66.	,,	B. Tbc. pulm.	xx	xTr			
67.	,,	B. Spondyl. tbc.	xx	xx			
68.	,,	B. Spondyl. tbc.	xx	xx			
69.	,,	J. Pleurit. tbc.	xx	xx			

Numm.	Naam.	Diagnose.	Mantoux.	Wildbolz.	NaCl.	Ureum.	Steek-reactie.
70.	„	O. Tbc. larv.	xx	xTr			
71.	„	V. Tbc. larv.	xx	xx			
72.	„	K. Tbc. peribr. klier	xx	xx			

xx beteekent sterk positief.
x „ positief.
(x) „ zwak positief.
— „ negatief.
N „ necrose.
Tr „ traumatisch.

Gevallen 1, 2, 3, lieten wij vervallen, omdat wij deze 3 gevallen gebruikten om de bereiding van de antigenen en de techniek van de inspuiting goed meester te worden. Er blijven dus over 69 waarnemingen, gedaan bij 49 kinderen. Bij 20 kinderen werd na korteren of langeren tijd de reactie herhaald.

Deze 69 waarnemingen kunnen wij onder 4 groepen brengen.

1.	Mantoux positief.	Wildbolz positief.	46 maal.
2.	Mantoux positief.	Wildbolz negatief.	7 maal.
3.	Mantoux negatief.	Wildbolz positief.	6 maal.
4.	Mantoux negatief.	Wildbolz negatief.	10 maal.

Uit groepen 1 en 4 kan geconcludeerd worden tot een parallellisme tusschen de reacties van Mantoux en Wildbolz, en derhalve gezegd worden, dat de reactie van Wildbolz specifiek is voor tuberculose.

De quaestie, waar het nu om gaat, is, of alle patiënten uit groep 1 bestaan uit actief tuberculeuse kinderen, en of alle kinderen uit groep 2 lijdende waren aan niet-actieve tuberculose. Bij de vaststelling van de activiteit van het tuberculeus proces werd gelet op plaatselijke afwijkingen, de temperatuur, de pols, het gewicht, nachtzweet, eetlust enz.

Groep I.

Nummers.	Wildbolz.	Actief.
4 en 63	x	x, de tweede keer Wildbolz (x)
5 en 68	x	x, de tweede keer Wildbolz x
6	xx	x
7 en 62	xx	x
8	x	x
9 en 55	(x)	x, de tweede keer Wildbolz x
11 en 64	(x)	x, de tweede keer Wildbolz x
12	x	x
14 en 61	xx	x
15	x	x
17 en 67	x	x
18 en 65	(x)	x, de tweede keer Wildbolz x
20	xx	x
21 en 66	xx	x
22	(x)	—
27 en 69	xx	x
31 en 53	(x)	x
36	xx	—
38	x	—
39 en 72	(x)	x, de tweede keer Widlbolz x
44 en 48	(x)	x, de tweede keer Wildbolz x
45	xx	—
46	x	—
47	x	x
50	x	—
51 en 71	x	x
52 en 70	x	x
54	x	x
56	x	x
58	(x)	x
59	x	x

Zooals men zien kan werden deze 46 waarnemingen uitgevoerd bij 31 kinderen. Bij 15 van deze kinderen werd de reactie twee keeren uitgevoerd, waarbij Wildbolz in 6 gevallen sterker

was, dan bij het eerste onderzoek, en 1 keer zwakker bij het tweede onderzoek. Van deze 31 kinderen waren er 25 lijdende aan een actieve tuberculose en 6 aan een niet actieve tuberculose.

In deze groep behooren dus 6 kinderen, die als normale contrôlegevallen werden uitgezocht, en die toevallig een positieve Mantoux hadden. Deze 6 kinderen (22, 36, 38, 45, 46, 50) konden als volkomen gezond beschouwd worden en hadden een positieve reactie van Wildbolz. Hier heeft Wildbolz ons dus in den steek gelaten, en moeten wij direkt de conclusie trekken, dat een positieve Wildbolz niet wijst op een actieve tuberculose, dus niet gebruikt kan worden als t.b.c. prognosticum.

Wij komen nu tot groep 2 met 7 gevallen. Deze zouden dus alle inactieve tuberculose moeten zijn. Hiervan waren 5 gevallen duidelijk actief-tuberculeus (10, 13, 16, 30 en 41), 2 gevallen waren niet actief-tuberculeus.

Groep 2.

Nummers.	Wildbolz.	Actief.
10	—	x
13	—	x
16	—	x
24	—	—
30	—	x
32	—	—
41	—	x

De uitkomsten waren dus voor deze groep, dat bij eenige duidelijk actief-tuberculeuse kinderen een negatieve Wildbolz werd gevonden. Toen deze reactie eenige weken daarna werd herhaald, vonden wij haar in 3 gevallen (1, 41, 30) zwak positief, wat wij ook bij 6 kinderen uit groep 1 zagen, n.l. dat bij herhaling de reactie positief, respectievelijk sterker wordt. Dit is ons toch ook van de reactie van Pirquet bekend. Ook uit deze groep kan dus voor de prognose dezelfde conclusie worden getrokken als uit Groep 1

Alle 5 gevallen uit groep 3 (19, 29, 43, 57, 49) waren duidelijk niet tuberculeus. Bij herhaling werden de reacties van Pirquet

en Mantoux negatief gevonden. Hier was de reactie van Wildbolz positief. De mogelijkheid is groot, dat wij hier te doen hebben met kinderen, waarvan de huid sterk gevoelig was voor niet-isotonische oplossingen. Groep 4 behoeft geen verdere bespreking.

Wij komen dus tot de volgende algemeene conclusie: dat de reactie van Wildbolz, met de door von Bergen beschreven techniek, bij kinderen in het algemeen wel specifiek is; dat zij ons echter geen uitsluitsel geeft over het al of niet acief zijn van het tuberculeus proces; dat zij dus in haar tegenwoordigen vorm voor het stellen van de prognose van tuberculose bij kinderen niet bruikbaar is.

Nadat tot bovenstaande conclusie gekomen was, verscheen van Lanz uit Montana (Schw. med. Wsch. 1922 p. 15) een artikel, waarin hij betoogt, dat door de ingedampte urine door collodiummembranen te dialyseeren in stroomend water en daarna weer isotonisch te maken in keukenzoutoplossing, het gelukt de zouten voor het grootste gedeelte te verwijderen. Hierdoor zou de reactie aan scherpte winnen, de traumatische reactie zou verdwijnen. Volgens deze methode werden 12 kinderen onderzocht, bij wie de reactie van Wildbolz reeds meerdere malen was gedaan. De volgende uitkomsten werden verkregen:

Nummer.	Diagnose.	Mantoux.	Wildbolz.	Lanz.
74	Tbc. larv.	xx	x	xx
75	Spondyl. tbc.	xx	(x)	x
76	Tbc. pulm.	xx	x	(x)
77	Tbc. larv.	xx	x	xx
78	Tbc. pulm.	xx	(x)	(x)
79	Tbc. pulm.	xx	xx	xx
80	Gonit. tbc.	xx	—	x
81	Tbc. pulm.	xx	x	xx
82	Spondyl. tbc.	xx	xx	xx
83	Spondyl. tbc.	xx	xx	x
84	Spondyl. tbc.	xx	xx	(x)
85	Tbc larv.	xx	x	(x)

Nummer.	Diagnose.	Mantoux.	Wildbolz	Lanz.
92	Appendic.	xx		—
93	Bronchopn.	—		—
94	Hernia	—		—
95	Bronchopn.	—		xx
96	Bronchopn.	xx		xx
97	Bronchopn.	—		xx

Uit het bovenstaande blijkt, dat er gevallen zijn, waar de reactie duidelijker is, doch het omgekeerde is ook het geval en is dus de modificatie van Lanz niet van bijzonder voordeel. Aangezien de bereiding van het antigeen volgens Lanz veel omslachtiger en tijdroovender is, en de resultaten niet beter dan met de bereiding volgens Wildbolz—von Bergen, kan deze bereidingswijze dan ook niet als een aanwinst worden beschouwd.

C e p u l i c (Beitr. z. Kl. d. Tbc. Bd. 48 1921) publiceert een artikel, waarbij hij in een door hem meegedeeld geval, dialyseert door perkamenthulzen, nadat de urine is ingedampt, en wel tegenover gedistilleerd water. Lanz had vroeger al opgemerkt, dat bij dialyse door perkament de antigeenkracht van de urine sterk verzwakt werd. C e p u l i c spuit dan de buitenstaande vloeistof in.

Bij de laatste reeks proeven (74—79) werd een deel van de ingedampte urine bewerkt, volgens de wijziging van Lanz, een ander volgens C e p u l i c: 2 c.M.^{3} ingedampte urine werden met een stukje thymol gedaan in een dialyseerbuis van perkament en geplaatst in een bekerglas, waarin 40 c.M.^{3} gedistilleerd water. Na 24 uur werd $^1/_{10}$ c.M.^{3} van de buitenstaande vloeistof voor intracutane reactie gebruikt. In 6 gevallen werd van de buitenstaande vloeistof een chloridebepaling, volgens V o l h a r d t gedaan, waarbij bleek, dat deze vloeistoffen aan chloride bevatten $^3/_4\%$, $^3/_8\%$, $^3/_{10}\%$, $^1/_5\%$, $^3/_8\%$, $^3/_{10}\%$, en hebben wij dus bij C e p u l i c te maken met een hypotonische vloeistof.

De volgende kruisproeven werden gedaan:

Mantoux positief, gelijktijdig reactie van Wildbolz-Lanz en Cepulic met eigen urine:

Nummer.	Lanz.	Cepulic.
74	xx	(x)
75	x	x
76	(x)	x
77	xx	(x)
78	(x)	(x)
79	xx	(x)
80	x	—
81	xx	—
82	xx	(x)
83	x	x
84	(x)	(x)
85	(x)	(x)
92	—	—
96	xx	—

Reactie van Mantoux negatief, verder als boven.

Nummer.	Lanz.	Cepulic.
93	—	—
94	—	—
95	xx	(x)
97	xx	(x)

Reactie van Mantoux positief, urine van kinderen met Lanz positief.

80 (101) met urine van 82 x
90 (92) met urine van 84 —
98 (79) met urine van 96 —
102 (88) met urine van 97 —

De nummers tusschen haakjes geven aan de protocollen-nummers, waaronder dezelfde kinderen voorkomen.

Reactie van Mantoux negatief, urine van kinderen met Lanz positief.

86 (97) met urine van 80 x
87 (95) met urine van 81 x
89 (78) met urine van 83 x
91 (94) met urine van 85 —

Ook de wijziging volgens Cepulic blijkt uit het bovenstaande geen verbetering te zijn. Deze reactie is vluchtiger en zwakker, dan die van Lanz. Deze reactie gaat bovendien niet parallel met Mantoux.

Bij de kruisproeven blijkt, dat tuberculine-allergische kinderen, niet steeds reageeren op urine van andere allergische kinderen, die een positieve Lanz vertoonden. Zelfs reageerden 3 keer anergische kinderen positief. Van deze reactie kan dus hetzelfde, als die van Wildbolz en van Lanz gezegd worden, met dit verschil, dat Cepulic nog onduidelijker uitkomsten geeft. [1])

---

1) Deze onderzoekingen werden met Dr. J. C. Schippers gedaan en zullen ook gepubliceerd worden in het Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde.

HOOFDSTUK IV.

Bloeddrukmetingen als Tuberculose-prognosticum.

In zijn bekend leerboek „Techniek en kliniek der bloeddrukmetingen" 1916, worden door de Vries Reilingh de verschillende methoden, die gebruikt worden ter bepaling van den bloeddruk, op uitstekende wijze beschreven en critisch besproken. Met een kort woord dient hier gewezen te worden op de begrippen diastolische en systolische bloeddruk en wat men daaronder heeft te verstaan. Bovendien moet dan gewezen worden op de methoden en toestellen, welke gebruikt werden bij de bepaling van den bloeddruk in onze gevallen. Bij de Vries Reilingh vindt men, in het kort weergegeven, de volgende gangbare beschouwing over deze quaestie. Met iedere samentrekking van de hartkamer wordt het bloed gedreven in de slagaderen, die het afvoeren naar hun uitgebreid vertakkingsgebied, de kapillairen. Hier ondervindt het bloed een zekeren weerstand, dien eerst overwonnen moet worden, alvorens het langs het aderlijk stelsel naar het hart kan terugvloeien. Het bloed wordt dus door dezen weerstand, in hoodzaak, belemmerd in zijn afvloeiing naar het aderlijk systeem; hierdoor ontstaat een stuwing in de slagaderen. Aangezien echter de inhoud van de slagaderen slechts een beperkte is, en de uitzetting van den wand maar tot een zeker maximum kan gaan, wordt er een druk op dien wand uitgeoefend, die zich, omgekeerd, op het bloed, tot in de kleinste vertakkingen, voortplant: het bloed staat onder een zekeren druk, den bloeddruk. Het spreekt dus van zelf, dat deze druk gelijk is aan de spanning van den arteriewand.

Alvorens het echter komt tot het begrip bloedsomloop, zooals wij dien kennen, moet er evenwicht ontstaan tusschen de hoeveelheid bloed, die bij elke kamercontractie in het arterieel stelsel geperst wordt, de spanning, die daardoor in dat stelsel ontstaat, en de hoeveelheid bloed, die door de kapillairen afgevoerd wordt. Bestaat nu dit evenwicht, dan zal tijdens de diastole, de uitzetting van de kamers, in het arterieel stelsel

een druk ontstaan, die het gevolg is van de voorafgegane systole, en van den periferen kapillairen weerstand, en de door deze veroorzaakte uitzetting van de arterie. Wij spreken dan van een diastolischen bloeddruk.

Bij iedere systole wordt opnieuw bloed in de arterie geworpen, de wand wordt meer en meer gespannen, afhankelijk van de snelheid, waarmee de kapillairen het bloed kunnen afvoeren. Op het hoogtepunt van de systole, heeft men dan de sterkste spanning van den vaatwand, dus den grootsten bloeddruk en spreekt men van systolischen bloeddruk.

Wanneer nu de kamercontractie afgeloopen is, dan sluiten zich de kleppen van de aorta en stroomt het bloed weg langs de kapillaire baan, wij krijgen dan, dat de spanning van den vaatwand minder wordt, dat de bloeddruk dus daalt. Deze daling bereikt haar maximum kort voor het begin van de volgende systole, dus op het laatst van de diastole en is dus gelijk aan den diastolischen bloeddruk. De bloeddruk is dus het grootst op het eind van de systole, het laagst op het eind van de diastole. Vandaar dan ook, dat de systolische bloeddruk, wordt genoemd de maximale, en de diastolische bloeddruk, de minimale bloeddruk. Het verschil tusschen beiden is dan de polsdruk.

Om nu dezen druk te meten, zijn zeer vele toestellen beschreven, die alle in meer of mindere mate technische fouten hebben. Met deze kleine fouten hoeft men nu in de kliniek geen rekening te houden en zijn de waarden bij de bloeddrukmeting, die met deze toestellen gevonden worden, wanneer deze onderling veel verschillen, alleen van belang. Het spreekt van zelf, dat hier niet ingegaan kan worden op de fouten, die kleven aan de in onze gevallen gebruikte toestellen, en wordt daarvoor verwezen naar de betreffende bronnen.

Voor de bloeddrukmeting in onze gevallen werden gebruikt de kwikmanometer volgens S a h l i, en de oscillometer volgens P a c h o n. Bij den kwikmanometer van S a h l i werd gebruik gemaakt van een armmanchet, ter breedte van 8 c.M.

Met het toestel van S a h l i werd dan eerst de maximale bloeddruk palpatorisch gemeten en wel op de volgende wijze: de compressiedruk in den manometer werd opgevoerd tot

boven den maximalen bloeddruk, dan werd de druk langzaam lager gemaakt en op het oogenblik, waarop de pols werd gevoeld, de druk op den manometer afgelezen. Het behoeft niet gezegd te worden, dat in de beoordeeling van het oogenblik, waarop de pols gevoeld wordt, oefening en de individueele factor vaak een zekere rol spelen. Voor de gewone practische maximale bloeddrukmeting, behoeven deze factoren niet veel gewicht in de schaal te leggen, omdat de onderlinge verschillen bij verschillende schrijvers toch niet zoo veel van elkaar afwijken. De bepaling van den maximalen bloeddruk werd ook auscultatorisch gedaan, d. w. z. de druk in de manchet werd wederom tot boven den maximalen druk gebracht en in de plica cubiti geausculteerd. Op het oogenblik, waarop de bekende toon gehoord werd, werd de druk afgelezen. De minimale bloeddruk werd met den kwikmanometer van Sahli niet palpatorisch, doch alleen auscultatorisch bepaald, omdat het buitengewoon moeilijk is, om met eenige mate van zekerheid te zeggen, wanneer de minimale druk, het duidelijk kleiner worden van den pols, gevoeld wordt. Wanneer men met den manchetdruk in de buurt van de minimale bloedsdrukking gekomen is, hoort men in de arterie onmiddellijk distaal van de manchet een toon luider en klappender worden (Korotkov). Bovendien werden de maximale en minimale bloeddruk bepaald met het toestel van Pachon, dat in Frankrijk vooral gebruikt wordt, en dat op het beginsel der oscillatoire methoden berust. Voor het gebruik van dit toestel wordt naar de betreffende gebruiksaanwijzing verwezen.

Welke zijn nu de normale waarden bij kinderen, waarmee de abnormale waarden vergeleken worden?

De Vries Reilingh (blz. 66) geeft op voor de leeftijden:

Van	5—7 jaar	85	m.M. kwik.
„	7—10 „	95	„ „
„	10—20 „	113	„ „

Mosle en Hetzfeld (Med. Klin. 1919 bl. 897) geven de volgende cijfers: (de metingen werden door deze schrijvers verricht met het apparaat van Tykos, dat met dat van Riva-Rocci overeenkomt).

Leeftijd.	Max. druk.	Min. druk.	Gemidd.
4 jaar	88	80	84
5 „	88	76	82
6 „	100	84	92
7 „	102	76	86
8 „	100	82	91
9 „	104	88	96
10 „	112	92	102
11 „	108	86	96
12 „	112	84	93
13 „	116	100	109
14 „	118	96	110

Wij spreken hier direct de meening uit, dat waarschijnlijk de cijfers voor den minimalen druk bij deze onderzoekers te hoog zijn.

Nirrheim (Monatschr. f. Khk. 1914 Bd. 13 no. 1) geeft de volgende cijfers aan:

Leeftijd: 6 jaar,	7,	8,	9,	10,	11,	12,
112	119	123	129	124½	129½	136

Deze schrijver geeft bovendien tabellen aan, afhankelijk van de lichaamsgrootte en het lichaamsgewicht.

Tabel van Wolfsohn-Kriss (Arch. f. Khk. Bd. 53 1910):

Leeftijd: 3 jaar,	4—5 j.	6—7 j.	8—9 j.	10—11 j.	12—13 j.
108	112	122	122	133	134

Tabel van Kaupe (Monatschr. f. Khk. Bd. 9 org. bl. 257):

Leeftijd: 3 jaar,	4—5 j.,	6—7 j.	8—9 j.	10—11 j.	12—13 j.
126	112—109	122—122	122—125	131—130	124—135

Tabel van Salle (Jhrb. f. Khk. 73 Bd. 23 h. 3):

Leeftijd: 3 jaar,	4—5 j.,	6—7 j.	8—9 j.	10—11 j.	12—13 j.
111	116—119	118—122	124—130	133—133	—

Deze onderzoekers geven geen lijsten met waarden voor den minimalen bloeddruk. Deze vinden wij bij Faber en James (Amer. journ. Diss. childr. Juli 1921):

Leeftijd:	4 jaar,	5 j.	6 j.	7 j.	8 j.	9 j.	10 j.	11 j.	12 j.	13 j.
Syst. dr.	89	92	94	97	100	101	103	104	106	108
Diast. dr.	60	62	64	65	67	68	69	70	71	72

Hun materiaal betreft onderzoekingen bij 1101 kinderen. Katzenberger (Ztsch. f. Khk. 1913 Bd. 9):

Leeftijd:	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12 j.
Syst. dr.	84	90	84	90	91	95	100	102	104
Syst. dr. (auscul.)	93	94	82	—	103	100	104	102	102
Diast. dr. (ausc.)	56	55	53	—	55	64	69	71	70

Het verschil bedraagt bij deze schrijfster tusschen den maximalen en minimalen bloeddruk gemiddeld 35 m.M.

Wij zijn geneigd de gevonden waarden van beide laatste onderzoekers voor de juiste te houden, aangezien het materiaal, door hen bewerkt, zeer groot is. Bovendien zien wij bij Wolfensohn-Kriss, dat het verschil tusschen den systolischen en diastolischen druk een constante is, variëerende tusschen 8—9 m.M., wat ons niet waarschijnlijk lijkt.

Welke waarde moet men nu hechten aan de bloeddrukmetingen voor de prognose bij tuberculose? De Bloeme publiceert in het Ned. Tijdschr. v. Geneesk. Jg. 1920, no. 12, onderzoekingen bij 500 gevallen van longtuberculose gedaan, in verband met de prognose. Voor de literatuurbronnen over dit onderwerp verwijzen wij daarom naar deze publicatie; alleen wensch ik daaruit aan te stippen, dat bij ongunstig verloopende gevallen van tuberculose de bekende Fransche kinderarts Marfan een drukvermindering vindt in 97 % zijner gevallen. De Bloeme zegt zelf over zijn gevallen het volgende: „in 95% bedroeg de minimale bloeddruk 89—95 m.M., en vertoonde deze minder wisselingen dan de maximale druk. De groep met een maximalen bloeddruk van 80—100 m.M. geeft een ongunstige prognose. De groep mannen met een bloeddruk van 100—110 m.M., die klinisch als niet zoo ernstig erkend werden, bleken ook een ongunstige prognose te geven. Vrouwen met een bloeddruk van 110—150 m.M. geven een gunstige prognose, evenals mannen met een bloeddruk van 110—150 m.M. In het algemeen geeft dus een verlaagde bloeddruk bij patiënten in het 3e stadium van longtuberculose een ongunstige prognose, terwijl een daling van den bloeddruk bij

een slepend verloop, eveneens wijst op een ongunstige prognose."

Het was daarom belangwekkend bij een aantal kinderen, ook met de vorige methoden nagegaan, te onderzoeken of de bloeddrukmeting eenig houvast voor de prognose kon geven.

Leeft.	Prognose.	Pachon		Sahli			Diagnose.
		max.	min.	max. palp.	max. ausc.	min. ausc.	
1e geval: 6 jaar	ongunstig	90	60	90	90	55	Long-tbc.
		90	65	97	100	60	
2e geval: 7 „	ongunstig	100	65	102	107	72	Long-tbc.
		95	60	102	108	65	
3e geval: 8 „	dubia (gunstig)	110	75	115	115	75	Spondyl. tbc.
4e geval: 6 „	dubia	110	70	105	112	80	Coxitis tbc.
	(gunstig)	105	70	107	110	80	
5e geval: 7 „	ongunstig	110	70	112	117	70	Long-tbc.
		105	65	102	110	63	
6e geval: 8 „	ongunstig	105	65	97	102	74	Long-tbc.
		95	60	92	97	60	
7e geval: 8 „	gunstig	100	65	105	110	70	Tbc. larvata.
		105	65	105	110	70	
8e geval: 4 „	dubia	90	60	100	95	70	Spondyl. tbc.
	(gunstig)	85	65	90	85	80	
9e geval: 5 „	gunstig	120	63	117	122	70	Pleurit. exsud.
		110	65	110	110	65	
10 geval: 6 „	dubia	125	60	127	132	62	Coxitis tbc.
	(gunstig)	105	60	110	110	60	
11e geval: 6 „	gunstig	105	70	110	115	75	Tbc. larvata.
12e geval: 3 „	gunstig	100	65	110	110	70	Tbc. larvata.
13e geval: 7 „	gunstig	105	75	105	110	80	Tbc. larvata.
14e geval: 5 „	dubia	105	60	110	115	65	Spondyl. tbc.
	(gunstig)	105	55	110	110	60	
15e geval: 6 „	dubia	125	70	130	130	80	Spondyl. tbc.
	(gunstig)	110	60	105	110	70	
16e geval: 5 „	gunstig	100	70	110	105	80	Tbc. larvata.
		100	60	100	105	75	
17e geval: 8 „	gunstig	90	60	95	100	70	Tbc. larvata.

	Leeft.	Prognose.	Pachon		Sahli			Diagnose.
			max.	min.	max. palp.	max. ausc.	min. ausc.	
18e geval:	5 jaar	dubia (gunstig)	105	60	105	107	70	Gonitis tbc.
19e geval:	6 „	dubia (gunstig)	110	60	110	112	60	Pleurit. exsud.
20e geval:	4 „	dubia (gunstig)	95	50	90	95	55	Spondyl. tbc.
21e geval:	9 „	gunstig	110	65	105	100	70	Tbc. larvata.
22e geval:	6 „	gunstig	112	60	115	115	60	Tbc. larvata.
			110	60	110	115	60	
23e geval:	12 „	dubia (gunstig)	100	85	110	115	90	Spondyl. tbc.
24e geval:	8 „	dubia (gunstig)	105	65	110	115	70	Gonitis tbc.
25e geval:	4 „	gunstig	100	60	105	110	70	Tbc. larvata.

Er werden dus 25 gevallen onderzocht. Hiervan moest 10 maal de prognose gunstig gesteld worden, 11 maal dubieus naar den gunstigen kant, 4 maal ongunstig.

In het algemeen kan gezegd worden, dat men met het toestel van P a c h o n eenigszins lagere waarden vindt, en dat de auscultatorische maximale bloeddrukmeting in vele gevallen hoogere waarden geeft, dan de palpatorische maximale bloeddrukmeting.

Voor de gunstige gevallen hebben wij aan de bloeddrukmeting niet veel gehad, noch aan den maximalen, noch aan den minimalen druk, noch aan het verschil tusschen beiden. In de dubieuse gevallen vinden wij ook geen waarden, die een abnormaal lagen druk aanwijzen.

Waar het op aankwam, was, of in onze ongunstige gevallen een lager bloeddruk resp. andere verhoudingen zouden gevonden worden.

Ook hier bleek daarvan niets te bestaan, zoodat wij tot de algemeene conclusie komen: (vooropgesteld, dat het geenszins in de bedoeling ligt dit geldig te verklaren voor alle gevallen van tuberculose) de bloeddrukmeting heeft ons, in onze daarop onderzochte gevallen, voor de prognose geen verdere aanknoopingspunten gegeven.

HOOFDSTUK V.

De diazo-reactie en de permangaan-reactie als Tuberculose-prognosticum.

De meening, dat het positief uitvallen van de diazo-reactie in de urine, door Ehrlich in 1882 het eerst beschreven, voor de bepaling van het vermoedelijke verloop van de tuberculose, een ongunstige beteekenis zou hebben, heeft een punt van veel strijd uitgemaakt.

Volgens Ehrlich, Brecht, Grundris, Clemens, Bech, Michaelis, Flamand, zou deze reactie in ongunstige richting wijzen, terwijl Brechner, Schröder, Nägelsbach, Becker, da Grazia geen waarde aan deze reactie hechten. Neisse (Ztsch. f. Tbc. Bd. 15 blz. 543), bij wien wij de zooeven geciteerde schrijvers aantreffen, zegt van de waarde van deze reactie het volgende:

1. de diazo-reactie treedt juist in die gevallen op, waar de slechte prognose ook daarzonder kan gesteld worden;
2. zij ontbreekt in voortgeschreden en progressieve gevallen;
3. de prognostische beteekenis van de reactie is dus zeer beperkt.

Ook tot dezelfde conclusie komen Mejuffr. Bosch (Diss. Amsterdam 1915. Over de diazo-reactie en de permangaan-reactie bij tuberculosis pulmonum) en Mejuffr. J. Schwab (Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1917 blz. 1010). Schwab heeft de waarde van deze reactie onderzocht aan materiaal uit het Emma-Kinderziekenhuis en komt, zooals gezegd, ook tot de conclusie, dat zoowel de diazo-, als de permangaan-reactie niet bruikbaar zijn voor het stellen van de prognose.

In de Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 45 1920, publiceert Guth

een artikel over: Onderzoekingen over het wezen van de diazo- en Weisz-reactie bij longtuberculose. In dit artikel vindt men de nieuwste literatuur aangegeven over dit onderwerp en wordt daarvoor naar dat artikel verwezen. Hij komt tot de conclusie, dat een positieve reactie van Ehrlich en Weisz, aanleiding moet zijn om het ziektebeeld ongunstig op te vatten.

In het algemeen kan men van de reactie van Weisz, de permangaan- of urochromogeen-reactie, ook hetzelfde zeggen, als van de diazo-reactie. Ook hier heerscht lang geen eenstemmigheid over de waarde van deze reactie als tuberculose-prognosticum. Deze reactie wordt door Weisz op de volgende manier uitgevoerd: een reageerbuisje wordt voor $^1/_3$ gedeelte met heldere, niet gegiste urine, gevuld. Deze urine wordt met water 3 maal verdund en de helft van deze verdunde urine in een even wijde reageerbuis gedaan. Bij een van deze 2 porties wordt nu een druppel permangaan-oplossing (1 op 1000) gedaan. Bij positief-zijn treedt dan een gele kleur op. In de Med. Klin. Jg. 16 no. 32 beschrijft Klaften een modificatie op deze reactie, waardoor zij aan scherpte zou winnen. Door toevoeging van 10 % alkali, laat zich het urochromogeen ook in grensgevallen beter herkennen. Door toevoeging van eenige drupels verdund azijnzuur verdwijnt de gele kleur van het urochromogeen weer. De permangaan-proef kan dan, als volgt, gedaan worden: In de eene buis komt de helft van de 3maal verdunde urine, waarbij eenige druppels azijnzuur. In de andere buis, alkalisch gemaakte urine met permangaan-oplossing. In de tweede buis treedt dan de gele kleur op.

Klare (Münch. med. Wochenschr. Jg. 67 no. 22 1920) zegt, dat het voortdurend voorkomen van urochromogeen in de urine bij gevallen van chirurgische tuberculose op een ongunstige prognose wijst. Voorbijgaande urochromogeen-reactie geeft een betere prognose aan. Tuberculose patiënten met blijvende urochromogeen-reactie zouden dan geen genezingskans hebben.

Weisz (Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 46 no. 16 1920) stelt, de door hem in 1910 het eerst medegedeelde reactie in principe gelijk met de diazo-reactie van Ehrlich. In enkele gevallen gaf zij veel scherper en eerder de prognose aan, dan de diazo-reactie. Urochromogeen in de urine zou, volgens dezen onder-

zoeker, optreden bij zware toxische infecties, in het bijzonder bij mazelen, pokken, ernstige vormen van phthisis en en vrij regelmatig bij typhus, para-typhus en vlek-typhus.

Kornrumpf (Med. Klin. 1921 no. 71) heeft de diazo- en Weisz-reactie bij een groot materiaal nagegaan. Nachtzweet, haemoptoë, acuut-koortsige toestanden, tuberculine-injecties, beïnvloeden de reactie niet. Het voortdurend positief zijn van de reactie is van absoluut ongunstige beteekenis. Het positief zijn, een enkele keer, beteekent niets. De reactie zou, volgens dezen schrijver, inconstant optreden bij phthisis, in tegenstelling tot het vrij constant optreden bij typhus.

Schwab en Bosch (zie boven) kennen aan deze reactie ook geen waarde toe voor het bepalen van de prognose bij tuberculose.

Möller (Med. Klin. 1921 no. 11) kent aan de urochromogeen-reactie bij longtuberculose een grootere en wel prognostisch ongunstige beteekenis toe. Hoe sterker en vaker zij optreedt, des te ongunstiger is de prognose. Kort vóór den dood kan een positieve reactie negatief worden. De reactie zou ook positief zijn bij influenza, sepsis en malaria.

De vraag naar het chemisme van beide reacties heeft vaak aanleiding gegeven tot veel onderzoek, zonder dat tot nu toe met zekerheid kan gezegd worden, waarop zij berusten. Reeds Ehrlich heeft bij zijn pogingen om te weten te komen met welke chemische lichamen men te maken heeft, bij de diazoreactie, het vermoeden uitgesproken, dat men met aromatische verbindingen, in het bijzonder de phenolen, zou te doen hebben. Onderzoekingen van Clemens, Weisz e.a. wijzen op het zuurkarakter van deze lichamen en spreekt Weisz bij de diazo-reactie van „urochroom". Daarbij valt op te merken, dat waterige, zelfs sterk waterige (0.02 %) oplossingen, van parakresol een positieve diazo-reactie geven, die niet van de positieve diazo-reactie in de urine te onderscheiden is. Tyrosine, in hoogere concentraties, geeft ook de reactie. Belangwekkend in dit opzicht zijn ook de waarnemingen van Burghard (Die deutsche Klinik 1907 Leyden-Klemperer).

Weisz zegt, dat van huize uit, in negatief reageerende urines een lichaam aanwezig moet zijn, dat tot de diazo-reactie

in betrekking staat. Ortho- en meta-verbindingen (b.v. ortho- en metakresol) geven de reactie niet. Voegt men bij parakresol- of tyrosine-oplossingen deze ortho- of meta-verbindingen toe, dan krijgt men de reactie niet en komt men dus allicht tot de conclusie, dat de aanwezigheid van ortho- en meta-verbindingen de schuld is van het niet-optreden van de reactie. Doet men de permangaan-reactie met de genoemde verbindingen, dan is zij het sterkst bij orthokresol. Metakresol geeft ook geel-kleuring, parakresol echter heel zwak. Uit het bovenstaande zou dan volgen, dat de diazo- (urochroom) en permangaan-reactie (urochromogeen) veroorzaakt worden door lichamen, die isomeren zouden zijn van eenzelfde verbinding, waarvan de para-verbindingen de urochroom-reactie zouden geven, terwijl het urochromogeen een mengsel zou zijn van ortho- en meta-verbindingen (misschien alleen een ortho-verbinding). Van de onderlinge verhouding van deze verbindingen zou het dan afhangen of men de urochroom- of urochromogeen-reactie krijgt. Urochroom (para-verbinding) kan aanwezig zijn, zonder dat men een positieve reactie krijgt, wanneer tevens ortho- en meta-verbindingen in grootere hoeveelheden aanwezig zijn, die dan het totstandkomen van de reactie tegengaan. Aan den anderen kant is het verklaarbaar, dat de urochromogeen-reactie eerder en vaker optreedt, omdat de ortho- en meta-verbindingen, in hare permangaan-reactie, niet gestoord worden door de aanwezigheid van para-verbindingen. Belangwekkend is hetgeen G u t h (zie boven) omtrent een geval meedeelt van een urine met positieve permangaan-proef en negatieve diazo-reactie. Door langzaam toevoegen van permangaan-oplossing kwam er eindelijk een oogenblik, warop de diazo-reactie positief uitviel. Het schijnt dus mogelijk te zijn de storende ortho- en meta-verbindingen door permangaan-oplossing te oxydeeren, zoodat, in een urine bij een positieve permangaan- en een negatieve diazo-reactie, op een gegeven oogenblik een positieve diazo-reactie kan ontstaan. Bij verder toevoegen van permangaan oxydeert ook de para-verbinding, zoodat de diazo-reactie dan wederom negatief wordt.

Hiermee is het voornaamste gezegd van hetgeen bekend is van het chemisme, dat zich hierbij zou afspelen.

Ons onderzoek met deze beide reacties strekte zich uit over 2 categorieën van kinderen:

1. Kinderen met een gunstige prognose of bij wie de prognose dubia naar den gunstigen kant moest gesteld worden.
2. Kinderen met een ongunstige prognose.

Sub 1: *a.* Zijn bij deze kinderen de reacties negatief, dan klopt de prognosestelling met het negatief zijn daarvan.

b. Worden deze reacties na herhaald onderzoek positief en verandert daarbij tevens het klinisch verloop in ongunstigen zin.

Sub 2: *a.* Zijn bij deze kinderen de reacties negatief, waardoor zij niet bruikbaar zijn voor de prognose.

b. Zijn deze reacties positief of worden zij na herhaald onderzoek positief, waardoor zij voor de prognose van groot belang worden.

Sub 1. Onderzocht werden 31 kinderen bij wie de prognose gunstig of dubia naar den gunstigen kant werd gesteld. Deze laatsten leden nagenoeg allen aan den een of anderen vorm van chirurgische tuberculose. Het ziekteverloop kon bij deze kinderen van 1 tot 12 maanden soms gecontroleerd worden. Bij deze categorie van kinderen werd de diazo- en Weisz-reactie 1 × positief gevonden, bij een geval, dat steeds verbeterende was. De diazo-reactie werd in 3 andere gevallen voorbijgaand positief gevonden. Deze reacties werden herhaaldelijk gedaan en kan daarvan dus in het algemeen gezegd worden, dat voor het stellen van de prognose zij niet te gebruiken zijn.

Sub 2. Voor deze categorie van kinderen zouden de reacties bruikbare uitkomsten moeten geven.

16 gevallen van t.b.c. pulmonum werden onderzocht, waar de prognose ongunstig werd gesteld. In 3 van deze vallen waren de diazo- en Weisz-reacties positief en klopten dus met de ongunstige prognosestelling. In één

geval waren de reacties voorbijgaand zwak positief. Van deze kinderen stierven er 6, door de ouders werden 6 naar huis gehaald, 4 kinderen zijn nog onder behandeling. Deze reacties hebben ons dus, practisch gesproken, ook bij deze categorie van kinderen in den steek gelaten.

Ter illustreering hiervan diene het volgende geval: Meisje L. werd met weinig longafwijkingen opgenomen; na ongeveer 2 maanden ontwikkelde zich een pleuritis sicca aan denzelfden kant van de longafwijkingen; daarna ging de toestand snel achteruit: in de bovenkwab van dezelfde long ontwikkelde zich eerst een infiltraat, daarna holtevorming. Gedurende dit heele ziekteverloop was en bleef zoowel de diazo-, als de Weisz-reactie negatief. Men zou toch in dit geval verwacht hebben, hetzij een blijvende positieve reactie, hetzij een negatieve reactie, die gedurende het ziekteverloop positief wordt.

15 gevallen van meningitis tuberculosa werden onderzocht, die alle met den dood eindigden. Hier werd de diazo-reactie 1 × zwak positief gevonden, 1 × de diazo- en Weisz-reactie zwak positief en 1 × de Weisz-reactie zwak positief gevonden. Men zou in deze gevallen deze reacties toch zeer zeker positief verwacht hebben.

Ter illustreering van deze groep van onderzochte gevallen weer een korte mededeeling: zuigeling L. werd opgenomen wegens bronchiaal-kliertuberculose. Het kind wilde niet groeien, koortste voortdurend, had de toux bitonal; na eenige maanden verpleging ging het kind braken en werd de pols verlangzaamd. De lumbaalpunctie leerde toen niets. Na ongeveer 3 weken ging de fontanel ook bombeeren en gaf de lumbaalpunctie nu een positief resultaat. Gedurende het geheele ziekteverloop bleven de reacties van Ehrlich en Weisz negatief.

6 gevallen van algemeen gegeneraliseerde miliair tuberculose werden onderzocht. Hiervan waren in 2 gevallen de diazo- en Weisz-reacties positief, in 1 geval voorbijgaand positief (zonder dat het ziektebeeld daar-

mee overeenstemde); in 1 geval de Weisz-reactie voorbijgaand positief.

Van de kinderen, die tot deze categorie behooren, kan dus in het algemeen gezegd worden, dat de reacties van Ehrlich en Weisz in het overgroote gedeelte der gevallen geen bruikbare uitkomsten voor het stellen van de prognose gaven.

Volledigheidshalve dient nog vermeld te worden, dat de modificatie van K l a f t e n in 12 gevallen werd uitgevoerd, in 4 daarvan met een ongunstige prognose. In slechts 2 gevallen, waar de prognose gunstig gesteld werd, was zij slechts voorbijgaand positief.